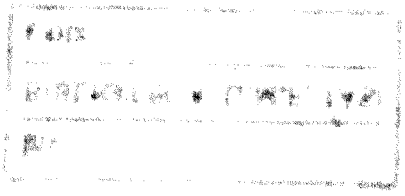
Universitatea de Medicină şi Farmacie
"Gr. T. Popa"
Iaşi
Facultatea de Medicină

Şef de lucrări dr. Mariana GRAUR

DIABETOLOGIE CLINICĂ

Curs
pentru
studenţii anilor IV şi V

LITOGRAFIA U.M.F. - 1999



Cuprins

Pag.

INTRODUCERE 3

1. DEFINIŢIA ŞI CLASIFICAREA DIABETULUI 4
   1.1. Definiţie 4
   1.2. Noile criterii biologice de diagnostic 4
   1.3. Bazele diagnosticului clinic în diabetul zaharat 6
   1.4. Clasificarea modernă 7
   1.5. Locul TTGO 10

2. DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 11
   2.1. Definiţie 11
   2.2. Epidemiologie 11
   2.3. Etiopatogenie 12
   2.4. Patofiziologia debutului clinic al diabetului zaharat de tip1 16
   2.5. Simptome 18
   2.6. Istoria naturala 19

3. DIABETUL ZAHARAT DE TIP 2 20
   3.1. Definiţie 20
   3.2. Epidemiologie 20
   3.3. Etiopatogenie 21
   3.4. Mecanismele hiperglicemiei 23
   3.5. Mecanisme de asociere a obezităţii androide cu diabetul zaharat de tip 2 28
   3.6. Istorie naturală 29

4. ALTE FORME DE DIABET 30
   4.1. Diabetul secundar (tabelul 9) 31
   4.2. Diabetul gestaţional 35

5. MANAGEMENTUL DIABETULUI 36
   5.1. Sarcinile doctorului 36
   5.2. Sarcinile pacientului 40
   5.3. Sfatul genetic in diabetul de tip 1 43

6. MĂSURI DIETETICE ŞI EXERCIŢIU FIZIC 44
   6.1. Definirea greutăţii normale, a supraponderii şi obezităţii 44
   6.2. Stabilirea regimului alimentar pacientului diabetic 46
   6.3. Exerciţiul fizic 56

7. TRATAMENTUL DIABETULUI DE TIP 1 59
   7.1. Mijloace 59
   7.2. Metode 62
   7.3. Modalităţi practice 67
   7.4. Efecte secundare 69
   7.5. Remisia 70
   7.6. Imunoterapia 70

8. TRATAMENTUL DIABETULUI DE TIP 2 71
8.1. Sulfamidele hipoglicemiante 73
8.2. Repaglinida 76
8.3. Biguanidele 76
8.4. Inhibitorii de alfa-glucozidaza 77
8.5. Eşecul secundar al antidiabeticilor orale 78
8.6. Scheme de tratament 78
8.7. Schema pacientului chirurgical 84
8.8. Tratamentul alterărilor homeostaziei glucidice 84
8.9. Tratamentele viitorului 85

9.HIPOGLICEMIA 86
9.1. La pacientul diabetic 86
9.2. Hipoglicemia la pacientul nediabetic 93
9.3. Coma hipoglicemică 96

10. CETOZA ŞI CETOACIDOZA DIABETICĂ 98
10.1. Definiţie 98
10.2. Fiziopatologia 98
10.3. Diagnostic 100
10.4. Tratament 103

11. ALTE URGENŢE ÎN DIABETUL ZAHARAT 110
11.1. Coma hiperosmolară 110
11.2. Acidoza lactică 111
11.3. Cetoacidoza alcoolică 113
11.4. Infecţiile 114

12. COMPLICAŢIILE CRONICE 115
12.1. Definiţie si rolul unui bun control glicemic 115
12.2. Mecanisme 115
12.3. Neuropatia diabetică 116
12.4. Retinopatia diabetică 130
12.5. Nefropatia diabetică 133
12.6. Macroangiopatia diabetică 138
Bibliografie 143

INTRODUCERE

La început de mileniu diabetul zaharat tinde să devină problemă prioritară de sănătate pe plan internațional. Estimarea recentă făcută de International Diabetes Institute arată că numărul cazurilor vor creşte de la 140.000.000 în prezent la 241.000.000 în 2010 şi peste 300.000.000 persoane cu diabet zaharat în anul 2025.

Prima încercare de clasificare a fost făcută de OMS în 1964. În 1979 denumirile de diabet juvenil şi de diabet de maturitate au fost înlocuite cu diabet insulinodependent (tip I) şi noninsulinodependent (tipII). S-au creat categoriile de scădere a toleranței la glucoză, diabet gestațional şi "alte tipuri" de diabet zaharat. Clasificarea din 1985 crea categoria de diabet zaharat legat de malnutriție şi scotea termenii de diabet de tip I şi de tip II lăsând o clasificare bazată pe criterii terapeutice (şi numeroase confuzii).
Studiile originale ale oamenilor de ştiință japonezi (Kuzuya şi Matsuda) şi noile achiziții privind etiologia şi istoria naturală a diabetului zaharat au sugerat necesitatea unei noi clasificări. Diagnosticul de diabet zaharat ar putea fi susținut şi în normoglicemie; pacienți care au anticorpi anti-celulă insulară (ICA) sau anti-decarboxilaza acidului glutamic (anti-GAD) au diabet de tip 1, chiar dacă acesta încă nu s-a dezvoltat clinic. Dintre nou diagnosticații cu diabet zaharat de tip 2, au deja complicații cronice 50%, ceea ce arată o evoluție a bolii de aproximativ 10 ani. Este vital deci de a se diagnostica diabetul zaharat mai devreme, ceea ce s-ar putea realiza atunci când criteriul ales ar estima cel mai bine riscul şi l-ar identifica prin programe de screening. DCCT* pentru tipul 1 şi UKPDS** pentru tipul 2 de diabet zaharat au arătat că îmbunătățirea controlului glicemic scade drastic riscul complicațiilor specifice ale diabetului.

Recent Comitetul de experți OMS pe baza raportului ADA (American Diabetes Association) din 1997 au acceptat o nouă clasificare.

---

*DCCT- Diabetes Control and Complications Trial
**UKPDS- United Kingdom Prospective Diabetes Study

1. DEFINIȚIA ȘI CLASIFICAREA DIABETULUI

1.1. Definiție

Diabetul zaharat este un sindrom incluzând tulburări ale metabolismului hidraților de carbon, lipidelor și proteinelor, cu multiple etiologii, având în comun hiperglicemia cronică. Aceasta este urmarea unei anomalii de secreție și/sau de acțiune a insulinei. Hiperglicemia necorectată este responsabilă de dezvoltarea complicațiilor specifice vasculare și/sau neurologice.

1.2. Noile criterii biologice de diagnostic

În stare normală glicemia fluctuează pe tot parcursul nictemerului în limite apropiate. La o persoană nediabetică ea este de 70-80 mg/dl (4,4 mmol/l) și nu depășește 110 mg/dl (6,1 mmol/l) pe nemâncate. In perioadele post-prandiale, ea rămâne de obicei sub valoarea de 140 mg/dl (7,8 mmol/l).

Criteriile actuale de diagnostic biologic sunt indicate în tabelul și fig. 1.

Tabel 1

Criterii pentru diagnosticul diabetului zaharat

- simptome clasice de diabet + glicemie plasmatică întâmplătoare ≥ 200mg/dl (11,1mmol/l)

Simptomele clasice de diabet includ poliuria, polidipsia, polifagia și scăderea inexplicabilă în greutate.

Glicemia "întâmplătoare" se referă la recoltare fără relație cu ultimul prânz

sau

- glicemie pe nemâncate ≥126mg/dl (7,0mmol/l)

Starea "pe nemâncate" (fasting sau à jeun) este definită la minim 8 ore de la ultima ingestie calorică

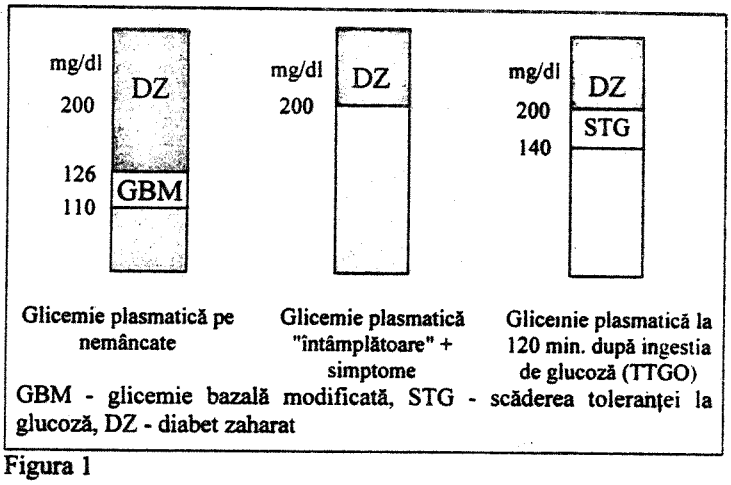
sau

- glicemie plasmatică ≥ 200mg/dl (11,1 mmol/l) la 2 ore de la ingestia de glucoză în cadrul unui test de toleranță la glucoză (TTGO)

Testul se execută utilizând 75g de glucoză dizolvate în 300 ml apă.

În absența unei hiperglicemii cu semne acute de decompensare metabolică, diagnosticul trebuie confirmat prin repetarea glicemiei plasmatice pe nemâncate într-o altă zi.

Glicemia crește cu vârsta ("îmbătrânirea glicoreglării") pe nemâncate cu 1mg/dl și postprandial cu 5-10 mg/dl/deceniu de viață.



GBM - glicemie bazală modificată, STG - scăderea toleranței la glucoză, DZ - diabet zaharat

Figura 1

Se pune diagnosticul de diabet zaharat (tabel 2) dacă glicemia plasmatică à jeun este egală sau superioară valorii de 126 mg/dl (7,0 mmol/l) sau, în prezența simptomelor clinice, glicemia prelevată la orice moment al zilei este egală sau mai mare de 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Diagnosticul poate fi pus și dacă se efectuează un test de toleranță la glucoză oral (TTGO) pe baza unei valori egale sau mai mari de 200 mg/dl la 120 min de la ingestia glucozei. Descoperirea unei valori patologice, fără sau cu puține simptome, trebuie să fie confirmată în zilele următoare prin unul din cele trei teste (glicemie à jeun, glicemie întâmplătoare sau la 2 ore de la ingestia glucozei). În practica de rutină și pentru anchete epidemiologice parametrul de diagnostic preferabil este glicemia à jeun mai puțin costisitoare, mai fiziologică și ușor reproductibilă.
Hiperglicemia decelată în condiții de infecții, traumatisme, accidente vasculare sau alte stressuri poate fi tranzitorie și necesită reevaluare. Diagnosticul de diabet zaharat trebuie stabilit cu responsabilitate, fiind pentru toată viața.

La unele persoane glicemia à jeun este anormală (> 110 mg/dl) dar nivelul său (<126 mg/dl) nu ne permite punerea diagnosticului de diabet zaharat după criteriile prestabilite. Această situație metabolică este tipică pentru glicemia bazală modificată (GBM) sau "alterare a homeostaziei glicemice" (impaired fasting glycemia sau IFG). Aceasta (în afara diabetului gestațional) nu reprezintă *per se* o entitate patologică dar indică (pe baza studiilor epidemiologice) un risc crescut de dezvoltare a unui diabet "adevărat" și/sau a macroangiopatiei.

Tabel 2

Valori diagnostice pentru diabet zaharat şi alte categorii de hiperglicemie			
	Sânge integral		Plasmă venosă
	Venos	Capilar	mg/dl (mmol/l)
	mg/dl (mmol/l)		
Diabet zaharat			
Pe nemâncate sau	≥110(≥6,1)	≥110(≥6,1)	≥126(≥7,0)
la 2 ore după glucoză	≥180(≥10,9)	≥200(≥11,1)	≥200(≥11,1)
Scăderea toleranţei la glucoză			
Pe nemâncate şi	<110(<6,1) şi	<110(<6,1) şi	<126(<7,0) şi
la 2 ore după glucoză	≥120(≥6,7)	≥140(≥7,8)	≥140(≥7,8)
Glicemie bazală modificată			
Pe nemâncate	≥100(≥5,6) şi <110(<6,1)	≥100(≥5,6) şi <110(<6,1)	≥110(≥6,1) şi <126(<7,0)

O situaţie similară este identificată printr-un nivel al glicemiei egal sau superior valorii de 140 mg/dl, dar inferior de 200 mg/dl la 120 min în cadrul TTGO (impaired glucose tolerance sau IGT). Scăderea toleranţei la glucoză – disglicemia – este caracterizată prin glicemii postprandiale ridicate. Vârfurile de hiperglicemie postprandială (acute şi repetitive) sunt importante în geneza complicaţiilor. Ele duc la glicozilarea neenzimatică a proteinelor (reflectată în creşterea HbA_1) şi la producerea de radicali liberi, cei mai importanţi factori în geneza aterosclerozei.

1.3. Bazele diagnosticului clinic în diabetul zaharat

Prezentarea clinică a unui diabet zaharat este foarte variată, diagnosticul putând fi evocat în situaţii diferite:

Subiect simptomatic:

Varianta nr. 1 : Instalare brutală, "tunet în cer senin". Pacientul se plânge de simptome acute, de obicei poliurie, polidipsie, polifagie şi scădere ponderală. Dacă se adaugă semne digestive este vorba de cetoză sau ceto-acidoză. Diagnosticul fără echivoc este confirmat prin analize biologice (tabel 2). Această intrare în boală caracterizează de obicei diabetul zaharat de tip 1.

Varianta nr. 2 : Simptomele de mai sus sau numai o parte din ele sunt prezente într-o formă "minoră" şi de mai lungă durată. Nu sunt semne de cetoză. Diagnosticul

este confirmat biologic. Varianta poate caracteriza diabetul zaharat de tip 1, de tip 2 sau secundar.

Varianta nr 3. : Simptomele aparţin unei complicaţii acute de obicei infecţioase, bacteriene sau micotice, genitale (balanită, prurit vulvar), cutanate (furunculoză), etc. Diagnosticul, confirmat biologic, aparţine de obicei unui diabet zaharat de tip 2 dar şi în tipul 1 (LADA).

Varianta nr. 4 : Pacientul consultă pentru o complicaţie cronică retiniană, renală, neurologică sau macrovasculară care duce la diagnosticarea unui diabet care evoluează de mult necunoscut. Este vorba de obicei de un diabet zaharat de tip 2.

Subiectul este asimptomatic:

Varianta nr. 5: Subiectul consultă cu ocazia unui bilanţ al stării de sănătate. Glicemia plasmatică este anormală (≥110mg/dl) dar inferioară a 126 mg/dl. Diagnosticul este al unei anomalii a homeostaziei glucidice (IFG sau IGT) dar se poate decela şi un diabet zaharat încă nerelevat clinic (tip 2) dacă glicemia plasmatică este repetat mai mare de 126 mg/dl.

*Varianta nr. 6 :*Subiectul aparţine unui grup cu risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat şi este încadrat într-o acţiune de depistare activă a bolii.

1.4. Clasificarea modernă

Clasificarea (tabelul 3) încearcă să răspundă raţional la întrebări privind etiopatogenia principalelor categorii de diabet zaharat de tip 1 şi de tip 2.

În cazul diabetului de tip 1 hiperglicemia este dată de carenţa absolută de insulină secundară unei distrucţii autoimune a celulelor β (sau B) ale insulelor Langerhans (puţine cazuri sunt socotite idiopatice).

În cazul diabetului de tip 2 hiperglicemia este urmarea unei carenţe relative de insulină (insulinodeficienţă) şi insulinorezistenţei (scăderea sensibilităţii la insulină), una din aceste anomalii fiind frecvent dominantă. Pacienţii pot fi hiper-, normo sau hipoinsulinemici; insulinodeficienţa se poate referi la compensarea inadecvată prin hipersecreţie faţă de nivelul insulinorezistenţei.

Clasificarea diabetului zaharat Tabel 3

Tip 1 (distrucția celulelor beta care conduce de obicei la insulinodeficiența absolută)
Autoimun
Idiopatic
Tip 2 (datorat predominant insulinorezistenței cu relativă insulinodeficiență până la defect predominant de secreție cu sau fără insulinorezistență)
Alte tipuri specifice
Defecte genetice ale funcției celulei beta
Defecte genetice ale acțiunii insulinei
Boli ale pancreasului exocrin
Endocrinopatii
Indus de administrarea de medicamente sau chimice
Infecții
Forme rare de diabet mediat imun
Alte sindroame genetice care se pot asocia cu diabetul
Diabetul gestațional

În noua clasificare concluziile experților se indepărtează radical de vechea nosologie care distingea diabetul insulinodependent (tip I astăzi tip 1) şi noninsulinodependent (tip II astăzi tip 2). Logica este de a evita confuziile terapeutice (un diabet noninsulinodependent poate fi insulinotratat sau insulinonecesitant). Principala modificare este deci scăderea pragului de diagnostic a glicemiei, de la 140 la 126 mg/dl. Această decizie importantă, care reduce numărul pacienților nediagnosticați şi le oferă posibilitatea tratamentului precoce, răspunde observației formale de dezvoltare a complicațiilor micro şi macroangiopatice care survin deja la glicemii de ordinul a 126 mg/dl (fig.2).

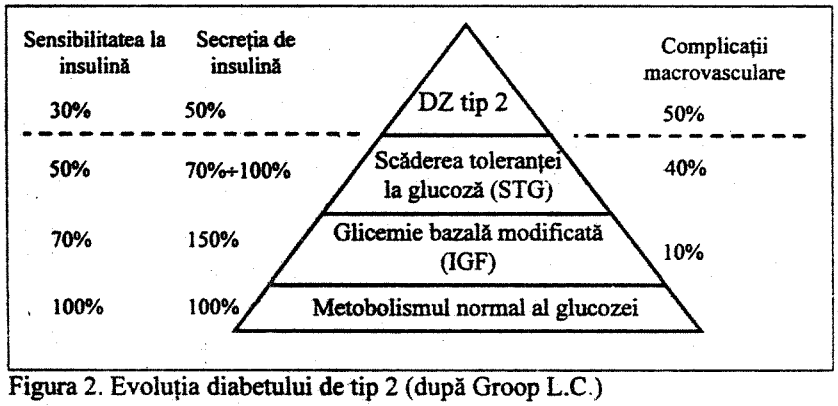


Figura 2. Evoluția diabetului de tip 2 (după Groop L.C.)

Caracteristicile principalelor tipuri de diabet sunt prezentate în tabelul 4.

Tabel 4

Diabet zaharat tip 1

Pacienții pot fi de orice vârstă, de obicei slabi, cu debut brusc al simptomelor şi semnelor insulinopeniei înainte de 30 de ani. Aceşti pacienți au adesea cetonurie în condițiile hiperglicemiei şi depind de terapia cu insulină pentru a preveni cetoacidoza şi a supraviețui. Pot prezenta remisie temporară ("luna de miere") după inițierea terapiei.

Diabet zaharat de tip 2

Pacienți de obicei peste 30 de ani, obezi, cu puține simptome clinice, dar cu istorie familială de diabet de tip 2. Nu au tendință la cetoză exceptând perioadele de stress. Nu depind de insulină exogenă pentru a supraviețui, dar pot fi tratați cu insulină pentru controlul hiperglicemiei. Complicațiile pot fi prezente la momentul diagnosticului.

Diabet gestațional

Pacientele au debutul (descoperirea) intoleranței la glucoză în timpul sarcinii.

Alte tipuri specifice

Diabetul zaharat este datorat unor defecte genetice "specifice" sau secundar la o serie de boli şi sindroame incluzând boli pancreatice, endocrine , consum de toxice (chimice sau medicamentoase) etc – asemănător cu clasificarea anterioară.

Hiperglicemia care nu este suficientă pentru a întruni criteriile de diabet zaharat este clasificată în glicemie bazală modificată (IFG) şi scăderea toleranței la glucoză (IGT) după cum a fost identificată pe nemâncate sau la TTGO. Aceste categorii trebuiesc monitorizate deoarece au un mare risc de a dezvolta diabet zaharat patent.

Comitetul de experți OMS recunoaşte un grup de pacienți definiți a avea glicemia bazală modificată (IFG) la care glicemia plasmatică pe nemâncate este ≥110 mg/dl şi <126 mg/dl şi scăderea toleranței la glucoză (IGT) cînd glicemia plasmatică la 2 ore după ingestia de glucoză are valori între 140-200 mg/dl. Aceste propuneri derivă din observația că majoritatea pacienților care au pe nemâncate o glicemie > 140mg/dl au la 2 ore o glicemie >200 mg/dl în timp ce numai 25% din cei care au o glicemie plasmatică ≥200 mg/dl la 2 ore după ingestia glucozei şi fără diabet cunoscut anterior au

glicemia plasmatică pe nemîncate ≥140 mg/dl. Astfel folosind drept criteriu glicemia plasmatică pe nemâncate ≥ 140mg/dl nu putem diagnostica o proporție substanțială de pacienți care ar trebui clasificați prin criterii incluzînd TTGO. Folosind ca nou punct de referință valoarea de 126 mg/dl, se previn discrepanțele între definițiile prin glicemia pe nemîncate și cea la 2 ore după ingestia glucozei. Folosirea unei simple, dar precise determinări a glicemiei pe nemâncate, este propusă și pentru studiile epidemiologice, TTGO rămânând doar pentru depistarea diabetului gestational și rare studii clinice.

În studii pe indieni Pima s-a demonstrat că prevalența retinopatiei crește dramatic când glicemia pe nemâncate trece de 120-130 mg/dl, glicemia plasmatică la 2 ore post-prandial > 190-200 mg/dl și Hb A_{1c} >6,2% . In privința relației control metabolic – complicații macrovasculare "Paris Prospective Study" leagă creșterea mortalității prin boli coronariene de valori glicemice pe nemâncate >125 mg/dl și la 2 ore post prandial > 140 mg/dl. Incidența coronaropatiilor crește când nivelul glicemiei à jeun trece de 110 mg/dl.

Chiar dacă aplicarea noilor criterii va crește numărul diabeticilor diagnosticați (se estimează o creștere de 2%) și aparent costurile pentru tratamentul lor, pe termen lung va reduce numărul complicațiilor, morbiditatea și mortalitatea prin micro- și macroangiopatie, va crește speranța de viață și calitatea ei și deci va reduce costurile.

1.5. Locul TTGO

Chiar dacă astăzi TTGO și-a scăzut interesul clinic el păstrează câteva indicații:

- rămâne testul care confirmă scăderea toleranței la glucoză (IGT);
- este cheia diagnostică a diabetului gestațional;
- evalueaza cu precizie o glicozurie cu glicemie normală;
- identifică hipoglicemiile reacționale.

2. DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1

2.1. Definiţie

Diabetul de tip 1 rezultă dintr-o distrucţie selectivă a celulelor β ale insulelor Langerhans. Datele experimentale şi cele de observaţie clinică concordă în a prezenta această maladie ca una autoimună declanşată la un subiect genetic predispus, de un factor de mediu (fig.3). Rata distrucţiei celulelor β este variabilă, rapid progresivă la unii pacienţi (de obicei copii) şi lentă la alţii. Distrucţia autoimună a celulelor insulinosecretoare ajunge progresiv (probabil în câţiva ani) dar inexorabil la o stare de insulinopenie permanentă. Debutul clinic şi hiperglicemia apar atunci când mai mult de 80% din celulele β sunt distruse.. Expresia clinică este sfârşitul unei lungi evoluţii preclinice ("prediabet") care se putea identifica prin pozitivitatea markerilor imunologici. Acele forme de diabet de tip 1 care nu au markeri sunt considerate "idiopatice". Unii din aceşti pacienţi au insulinopenie permanentă şi tendinţă la cetoză. Pacienţii de origine africană sau asiatică au episoade de cetoacidoză şi grade diferite de insulinodeficienţă în timpul lor. Ei nu au evidenţe de autoimunitate şi nici structuri HLA caracteristice. Diabetul zaharat tip 1 în stadiul clinic necesită o recunoaştere rapidă şi începerea imediată a tratamentului pentru a preveni riscul deshidratării, catabolismului, cetoacidozei, comei şi morţii.

2.2. Epidemiologie

Tipul 1 cuprinde aproximativ 10% din totalul cazurilor de diabet zaharat.

În Europa incidenţa diabetului de tip 1 descreşte de la nord la sud. Ea este superioară a 30 cazuri noi/an/100 000 locuitori în Scandinavia şi inferioară a 10 cazuri noi/100.000 locuitori în ţările din sud (exceptând Sardinia care are incidenţa diabetului tip I ca şi Finlanda). Au fost incriminate particularităţi genetice şi/sau de mediu pentru a explica acest "gradient" nord-sud.

Diabetul zaharat de tip 1 se poate dezvolta la orice vârstă, dar marea majoritate sunt sub 30 de ani.

Vârful incidenţei se situează între 8 şi 16 ani. Jumătate din subiecţii atinşi de această boală au debutul clinic înainte de 20 de ani. Anumiţi bolnavi nu exprimă această

patologie decât peste vârsta de 40 de ani. Este vorba de o variantă de tip 1 numită LADA (*Latent Auto-immune Diabetes of the Adult).*

2.3. Etiopatogenie

Diabetul zaharat de tip 1 este rezultatul unui proces auto-imun cronic care atacă şi distruge celulele β ale insulelor Langerhans. În majoritatea cazurilor maladia este legată de întâlnirea unei susceptibilităţi genetice cu un factor de mediu.

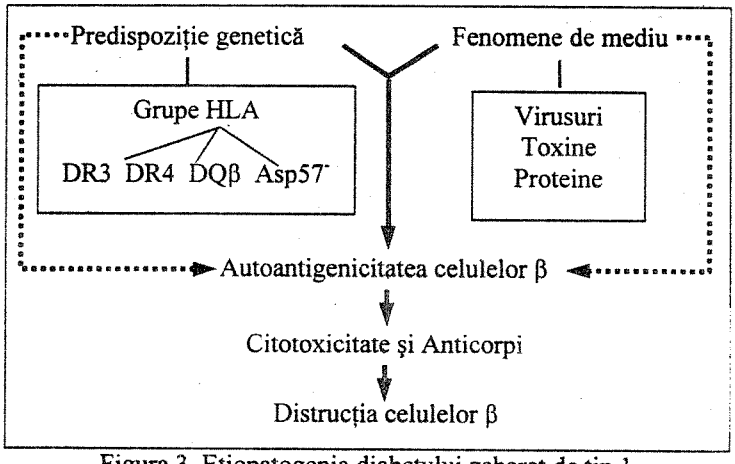


Figura 3. Etiopatogenia diabetului zaharat de tip 1

Argumente pentru auto-imunitate

Asociaţii patologice

Observarea frecventă la diabeticii de tip 1 a altei patologii auto-imune indică un teren particular. Aproape 15% au sau vor avea o altă maladie auto-imună. Afecţiunile tiroidiene (tiroidite Hashimoto, maladia Basedow) sunt pe primul loc. Există şi alte asociaţii cu boala Addison, maladia Biermer, hipogonadism şi/sau vitiligo. Poliendocrinopatiile autoimune (de tip 2) regrupează aceste diferite anomalii. Decelarea unor titruri crescute de autoanticorpi dirijaţi contra glandei tiroide şi suprarenale şi/sau celulelor parietale gastrice este un argument pentru asociaţiile precedente.

Insulita

Examenul histologic al pancreasului endocrin în momentul diagnosticului clinic al diabetului zaharat de tip 1 arată în sânul insulelor Langerhans o reducere drastică a celulelor β şi infiltrat de celule mononucleate constituite din limfocite T ($CD4^+$ şi

$CD8^+$), macrofage şi limfocite B. Această inflamaţie numită insulită, corespunde reacţiei autoimune dirijate contra anumitor antigene exprimate între altele de celulele β (fig. 4).

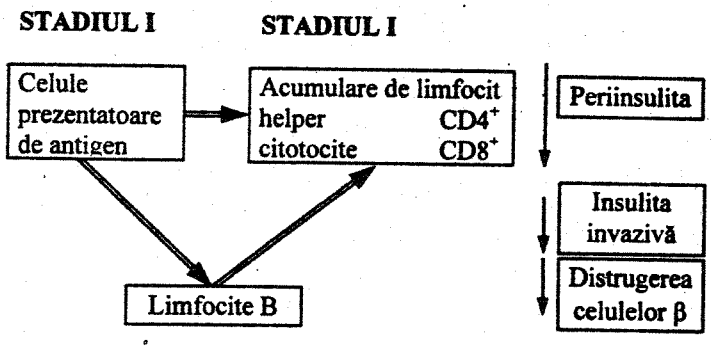


Fig. 4. Etapele procesului autoimun la nivelul pancreasului

Marcherii imunologici

Autoanticorpii anticelule insulare (ICA Islet Cell Antibodies) şi mai recent autoanticorpi care recunosc antigene insulare identificate (antidecarboxilaza acidului glutamic – GAD, antitirozinfosfataza – IA-2) sau antiinsulină – IAA, sunt detectate la majoritatea subiecţilor în momentul diagnosticului. Ei dispar în general în decursul bolii. Sunt observaţi în mod excepţional în titruri joase şi în populaţia generală.

Toţi autoanticorpii , a căror secvenţă de apariţie variază sensibil de la un pacient la altul, sunt martorii privilegiaţi ai proceselor autoimune. Ei sunt prezenţi cu câţiva ani înaintea apariţiei simptomelor clinice. Aceasta le conferă o valoare predictivă la subiecţii cu risc.Astfel se demonstrază că aproape 75% din rudele de gradul I ale diabeticilor de tip 1, normoglicemici, dar la care există un nivel ridicat de ICA [>40 U.JDF (Juvenile Diabetes Foundation)], dezvoltă ulterior un diabet de tip 1. Atunci cînd mai mulţi auto-anticorpi sunt prezenţi, riscul de a surveni boala în următorii 5 ani se apropie de 100%. Fiziopatologic, aceşti autoanticorpi trebuie să fie consideraţi ca o consecinţă şi nu ca responsabili direcţi ai leziunilor celulelor β. Natura precisă a (auto)antigenelor care declanşează insulita nu este pe deplin stabilită.

Efectul imunosupresoarelor

Posibilitatea inducerii experimentale sau clinice a remisiunii parţiale şi/sau

temporare în diabetul de tip 1 prin imunosupresoare, cum ar fi ciclosporina, este un argument în favoarea unei origini autoimune.

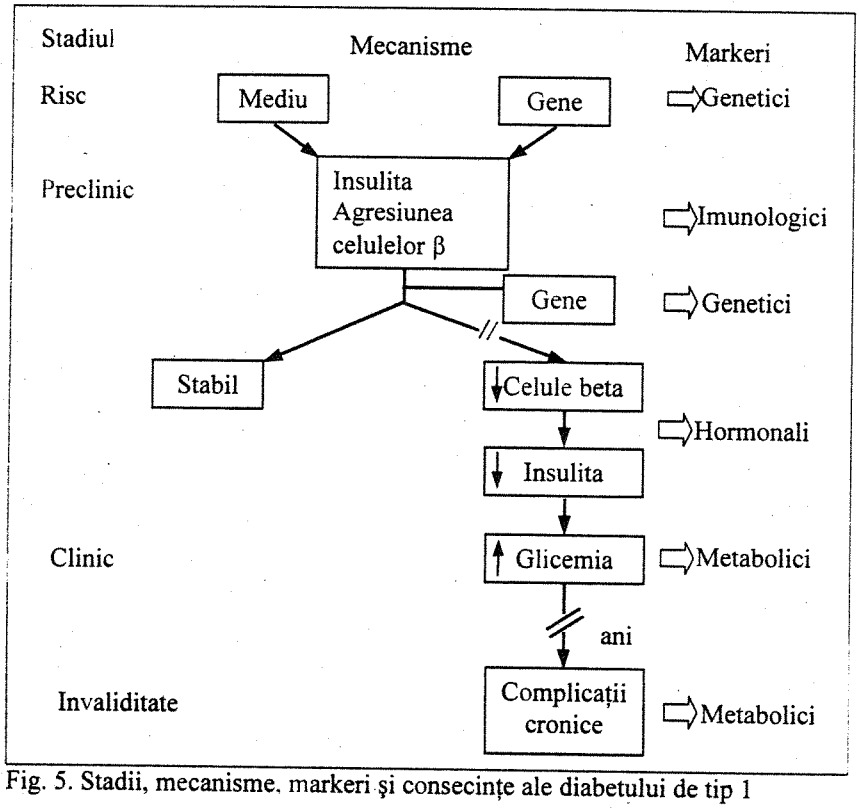


Fig. 5. Stadii, mecanisme, markeri şi consecinţe ale diabetului de tip 1

Argumente pentru susceptibilitatea genetică

Este tradiţională observaţia transmiterii ereditare a diabetului de tip 1. Apartenenţa la o familie de diabetici este un factor de risc particular deoarece 5% dintre rudele de gradul I dezvoltă un diabet (aproximativ de 20 de ori prevalenţa populaţiei generale).

Principala regiune genomică care controlează această predispoziţie familială este aceea a complexului major de histocompatibilitate (CMH) care codifică pentru glicoproteinele HLA clasele I şi II. Ea este localizată pe braţul scurt a cromosomului 6. Implicarea sistemului HLA în genetica diabetului de tip 1 nu este uimitoare ţinînd cont de locul determinant al acestor molecule în reglarea imunitară. Ele sunt cele care prezintă peptidele antigenice limfocitelor T.

Primele asociații HLA -diabet zaharat tip 1 raportate (asociații pozitive HLA-B15, B8 și negative HLA -B7) sugerează că antigenele HLA de clasa I sunt cele direct implicate. Mai recent și antigenele de clasa II , HLA DR3 și DR4 sunt implicate : mai mult de 90% dintre subiecții care dezvoltă diabet de tip1 sunt într-adevăr HLA-DR3 și/sau DR4 pozitivi. Riscul cel mai mare corespunde la heterozigotii DR3-DR4.

Astăzi, ansamblul datelor obținute prin metode de tipaj molecular a alelelor HLA, converg spre a suspecta rolul dominant al moleculelor clasei II HLA-DQ, aflat într-o regiune adiacentă CMH, în intens dezechilibru de legare cu DR (fig.3)

Se știe azi că responsabilitatea princeps pare a fi a amino acidului din poziția 57 a lanțului DQβ. Acestea sunt de fapt moleculele purtând un acid aminat altul decât acidul aspartic (ASP 57^-) care predispune la tipul 1. Prezența acidului aspartic ($ASP57^+$) are din contra un efect "protector". În practică este vorba probabil de o moleculă din clasa II(DR-DQβ ASP 57^-) care exprimată în manieră aberantă și inserată "într-un buzunar" la suprafața macrofagelor și a celulelor β prezintă autoantigenele limfocitelor T. Recunoașterea acestui peptid de către limfocite activează pe acestea din urmă care produc citokine și declanșează o cascadă imunitară. Efectul citotoxic ajunge în fine la liza celulelor β. Activarea (secundară) a limfocitelor B duce la producerea de auto-anticorpi anti celule β. Anumite grupe HLA de clasa II (ASP 57^+) nu au efect de predispoziție la tip 1 fiindcă prezentarea de auto-antigene este diferită și împiedică "ancorarea" lor de limfocitele T- și deci activarea lor. Au fost descrișI numeroși alți loci de susceptibilitate non-HLA pentru tipul 1. În rezumat, la acest stadiu nu a fost identificată o genă a tipului 1 de diabet zaharat, ci doar un teren cu predispoziție, fără îndoială poligenic. În alți termeni, susceptibilitatea poate rezulta din efectul (combinat) al mai multor gene. Influența proteinelor HLA este probabil preponderentă.

Argumente pentru rolul mediului

Dacă genetica intervine în tipul 1, ea nu este singura responsabilă. Faptul că gemenii monozigoti au o concordanță pentru acest tip de diabet de ordinul a 30-40%, în ciuda similitudinilor lor în patrimoniul genetic, arată că rolul geneticii *per se* rămâne limitat și că trebuie incriminat și mediul.

Virusurile

Modelele experimentale demonstrează că diabetul de tip 1 poate fi indus la animal de infecţiile virale. La om observarea diabetului în cursul infecţiilor virale (oreillon, rubeola congenitală, Coxsackie B4, EBV, citomegalovirus etc), recrudescenţa sezonieră a noilor cazuri şi distribuţia lor funcţie de vârstă (mai mult aproape de adolescenţă) sugerează rolul virusurilor. Proba formală a intervenţiei lor rămâne încă limitată la câteva cazuri punctuale, cum este cel al unui pacient decedat în cetoacidoză determinată de un diabet recent unde un virus, izolat din pancreas a indus şi la animal hiperglicemia.

Factori nutriţionali

În ţările Scandinave diabetul zaharat de tip 1 a fost înregistrat frecvent la pacienţi care au consumat mari cantităţi de carne afumată. A fost avansat rolul toxic al nitroaminelor.

A fost de asemenea menţionată (şi ulterior contestată) prevalenţa mai mare la copiii alăptaţi în primele luni de viaţă cu lapte de vacă, în raport cu cei alăptaţi cu lapte matern. Găsirea frecvent la momentul diagnosticului de anticorpi antialbumină bovină a dus la suspiciunea rolului toxic al câtorva proteine din lapte. Se ştie astăzi că o secvenţă de amino-acizi (152-168) a albuminei bovine, care este considerată ca imunogenă prezintă (ca şi virusurile) analogii de structură cu câteva proteine ale celulei β.

Alţi factori

Există substanţe chimice sau medicamentoase capabile să distrugă celula β pancreatică. In condiţii experimentale este vorba în principal de alloxan şi streptozocina. La om s-a remarcat la ingestia accidentală de raticide (Vacor) sau pentamidina.

2.4. Patofiziologia debutului clinic al diabetului zaharat de tip1

Insulina are ca efect supresia producţiei hepatice de glucoză , a lipolizei şi proteolizei. Ea creşte captarea glucozei în miocite şi adipocite şi stimulează sinteza de glicogen şi anabolismul proteic şi în general anabolismul nutrimentelor absorbite post-prandial.

În stadiul post absorbtiv, glicemia este menținută la valori normale [80-100 mg/dl (4,4-5,5 mmol/l)] prin reglarea precisă a eliberărilor hepatice de glucoză și utilizarea periferică a glucozei (tabel 5).

Concentrația insulinică bazală menține eliberarea hepatică de glucoză la o rată de 1,9-2,1 mg/kg/min (10-12 μmol/l/kg/min) din care 50% sunt utilizate de creier.

În postul prelungit scăderea concentrației plasmatice de insulină, permițând o mobilizare crescută de acizi grași liberi , crește producția hepatică de corpi cetonici (ducând la cetoză). Disponibilitatea de acizi grași liberi, acid β-hidroxibutiric și acetoacetat crește ca alternativă metabolică la glucoză.

Efectele fiziologice ale stărilor hiper și hipoinsulinemice Tabel 5

	Concentrație crescută de insulină (prandial)	Concentrație scăzută de insulină (post)
Ficat	Utilizare de glucoză Sinteză de glicogen Lipogeneză Absența cetogenezei Absența gluconeogenezei	Producție de glucoză Glicogenoliză Absența lipogenezei Cetogeneză Gluconeogeneză
Mușchi	Utilizare de glucoză Oxidarea glucozei Sinteza glicogenului Sinteza proteică	Neutilizarea glucozei Oxidarea acizilor grași și cetonelor Glicogenoliză Proteoliză și eliberarea de aminoacizi
Țesut adipos	Utilizarea glucozei Sinteza lipidelor Utilizarea trigliceridelor	Neutilizarea glucozei Lipoliză și eliberarea de acizi grași Neutilizarea trigliceridelor

După ingestia unui prânz mixt, 85% din glucoză ajunge în circulația sistemică, crește concentrația arterială de glucoză, stimulează secreția de insulină în vena portă. Jumătate din această cantitate de insulină este extrasă de ficat (pentru supresia hepatică a eliberării de glucoză) și cealaltă jumătate intră în circulația sistemică și stimulează intrarea glucozei în celulele insulinodependente, scade lipoliza și proteoliza. Există o balanță între acțiunea la nivel hepatic a insulinei și a glucagonului.

Insulinopenia, caracteristică diabetului zaharat de tip 1, asociază anomalii intracelulare hepatice și în țesutul muscular ducând la producție excesivă hepatică de

glucoză, scăderea captării musculare de glucoză şi netratată ducând la cetoacidoză. Deoarece insulinodeficienţa este primară, pacientul pentru a supravieţui are nevoie de insulină exogenă.

2.5. Simptome

Stadiul preclinic (anticorpi pozitivi)

Acest stadiu este asimptomatic. Creşterea glicemiei à jeun sau în cursul unui TTGO este tardivă în istoria naturală a diabetului zaharat de tip 1. In lunile precedente izbucnirii maladiei se remarcă o diminuare a ripostei insulinice, în particular a fazei precoce, în cursul unei încărcări cu glucoză pe cale intravenoasă.

Stadiul clinic

Simptomele apar brutal, uneori în circumstanţe intercurente (ex. infecţie) şi sunt reprezentate de poliurie, polidipsie (pacientul se scoală de mai multe ori pe noapte pentru a urina şi a bea), scădere ponderală în ciuda polifagiei, astenie şi intoleranţă digestivă. Durata simptomelor se măsoară în zile sau dacă diagnosticul întârzie prea mult, în săptămâni. Evoluţia este inevitabil spre cetoacidoză dacă tratamentul cu insulină nu se instituie. Simptomele sunt urmarea insulinopeniei severe care a dus la hiperglicemie permanentă şi în creştere. Când glicemia depăşeşte pragul renal ≈180mg/dl (10,0 mmol/l) apare glicozuria, cu diureză osmotică, care generează poliuria şi polidipsia (compensatorie). Polidipsia apare şi prin hiperosmolaritate generată de hiperglicemie (glucoza este o substanţă osmotică activă, fiecare mmol/l de glucoză peste valoarea normală atrage o creştere a osmolarităţii cu 5,5 mOsm/l). Scăderea ponderală apare prin reducerea stocurilor de lipide şi proteine, prin creşterea ratei lipolizei şi proteolizei. Se suspicionează creşterea concentraţiei plasmatice de glucagon, hormon de creştere, epinefrină şi cortizol, care antagonizează efectul insulinei, stimulează glicogenoliza şi neoglucogeneza, lipoliza, proteoliza şi cetogeneza. Dacă ingestia de glucide este suficientă (compensatorie) evoluţia simptomelor este mai lentă (săptămâni, nu luni). Când apare intoleranţa digestivă, se instalează rapid deshidratarea intra şi extracelulară (în ore) şi bolnavul se prezintă în cetoacidoză severă.

Glicemia la momentul diagnosticului este de obicei mai mare de 200 mg/dl. Insulinemia şi nivelul plasmatic al peptidului C sunt "prăbuşite". Glicozuria este pozitivă. Cetonuria se găseşte în majoritatea cazurilor, modificări acidobazice şi electrolitice la cei în cetoacidoză.

În LADA tabloul clinic pretează la confuzii cu cel al diabetului de tip 2 devenit insulinonecesitant. Asocierea diabetului cu o tumoră pancreatică trebuie de asemenea a fi exclusă.

2.6. Istoria naturala

Trei faze caracterizează diabetul de tip 1.

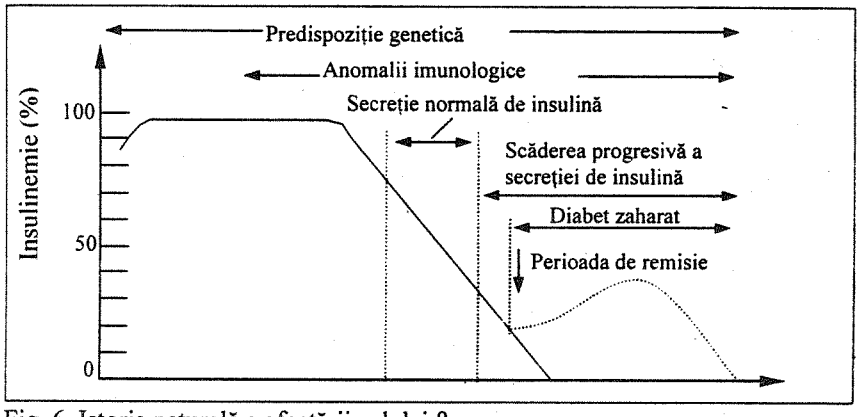


Fig. 6. Istoria naturală a afectării celulei β

Prima, în care masa insulară este intactă şi unde singur terenul genetic indică riscul (antecedente, grupe HLA). A doua fază unde masa insulară este deja redusă dar rămâne suficientă pentru o glicemie normală. Reacţia auto-imună anti-insulară este prezentă. A treia etapă este caracterizată prin hiperglicemie permanentă şi diabet clinic. Ea apare când 80-90% din masa de celule β este distrusă şi secreţia de insulină devine insuficientă pentru a regla producţia hepatică de glucoză. Hiperglicemia pe nemâncate rezultă din creşterea producţiei bazale de glucoză hepatică şi scăderea captării şi utilizării glucozei de către periferie. Hiperglicemia *per se* compromite apoi utilizarea glucozei reducând numărul şi/sau activitatea transportorilor de glucoză, atât în ţesuturile insulinodependente cât şi în cele noninsulinodependente ("glucotoxicitate").

3. DIABETUL ZAHARAT DE TIP 2

3.1. Definiție

Diabetul de tip 2 este o maladie heterogenă non-autoimună a cărui diagnostic este pus cu ocazia apariției simptomelor caracteristice sau, în aproape jumătate din cazuri, prin descoperirea fortuită a unei glicozurii sau a hiperglicemiei. Cum boala evoluează de obicei insidios și complicațiile pot fi un motiv de prezentare la doctor și deci de diagnostic. În contrast cu tipul 1, în condiții bazale, la tipul 2 de diabet există totdeauna o producție endogenă de insulină suficientă pentru a evita cetoza. Această secreție reziduală, confirmată prin dozajul insulinei și/sau a C peptidului plasmatic, poate fi inadecvată pentru a contrabalansa insulinorezistența concomitentă. În stadii tardive secreția de insulină diminuă și pacientul poate prezenta semne "clasice" de diabet. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 pot necesita insulină pentru control glicemic adecvat și, când devin insulinopenici, chiar pentru supraviețuire (tabel 6).

Tabel 6

Stadii / Tipuri	Normoglicemie		Hiperglicemie		
	Reglare normală a glicemiei	GBM sau STG	Diabet zaharat Tratament cu insulină		
			Nu necesită	pt.control	pt.supraviețuire
DZ 1	←	←	←	←	→
DZ 2	←	←	←	→	- - - →
Alte tipuri specifice	←	←	←	····→	- - - →
Diabet gestațional	←	←	←	····→	- - - →

3.2. Epidemiologie

Diabetul de tip 2 reprezintă mai mult de 80% din toate cazurile de diabet. Prevalenta sa în Europa este de 2-5% și în SUA de 5-7%. Mai bine de jumătate dintre diabetici sunt însă necunoscuți (neînregistrați). Sunt zone cu frecvență a diabetului deosebit de crescută (30-50%) cum este populația indienilor Pima (în Arizona) sau a micronezienilor din insulele Nauru (în Pacificul de Sud).

Tipul 2 de diabet atinge cel mai frecvent subiecți peste 50 de ani dar există și o variantă numită MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) care survine înaintea

vârstei de 30 de ani. În fapt această formă de diabet este legată de disfuncţii de origine genetică a celulei β. Pentru aceasta, ea este astăzi clasificată ca o entitate aparte în cadrul tipurilor "specifice" de diabet.

3.3. Etiopatogenie

Asociaţia unui teren genetic cu anumiţi factori de mediu duce la apariţia diabetului de tip 2. Acesta este o dezordine metabolică heterogenă caracterizată prin scăderea sensibilităţii la insulină a ficatului, ţesutului muscular şi adipos (insulinorezistenţă hepatică şi periferică) şi scăderea funcţiei βcelulare, fără a se preciza care este anomalia iniţială (fig.7).

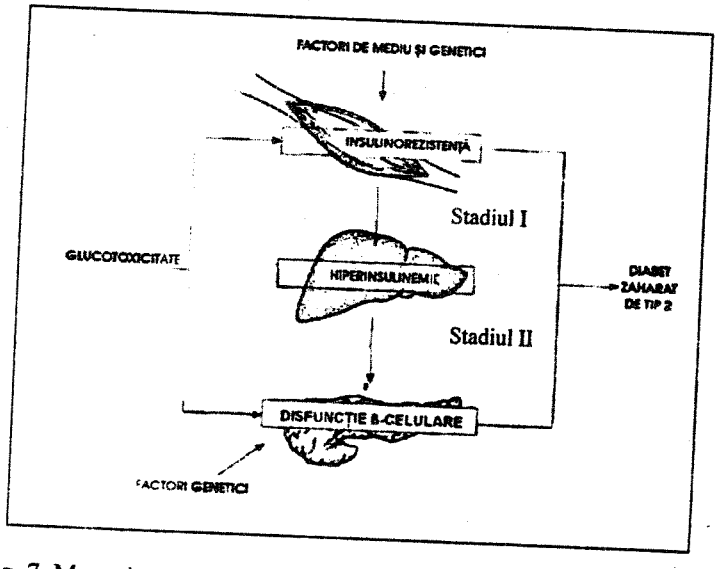


Fig. 7. Mecanisme patofiziologice implicate în diabetul zaharat de tip 2

Argumente pentru susceptibilitatea genetică

Există un context ereditar foarte bogat: antecedente familiale de diabet de tip 2 se regăsesc la mai mult de jumătate din pacienţi; riscul de a deveni diabetic dacă ai un părinte diabetic este în medie de 40%. Studii pe gemeni monozigoţi arată o concordanţă de peste 90%. Se observă de asemenea o frecvenţă variabilă a bolii în sânul diferitelor grupări etnice care trăiesc în mediu socio-geografic identic.

Modul de transmisie a bolii rămâne încă necunoscut. Diabetul de tip 2 este probabil o afecțiune poligenică, adică determinată de interacțiunea anomaliilor mai multor gene ducând în final la deteriorarea producției și/sau a acțiunii insulinei. In același timp. în afara cazului particular a diabetului MODY, aceste gene nu sunt încă identificate cu exactitate chiar dacă unele dintre ele au făcut obiectul unor studii aprofundate. Mai mult, contrar tipului 1, nu există nici un indicator indirect, în particular HLA dependența.

Argumente pentru rolul mediului

Mediul joacă un rol determinant în geneza diabetului de tip 2. Studii simultane pe orășeni și țărani din sânul aceleași populații arată că urbanizarea rapidă crește proporția diabeticilor în orașe și, generalizând, în medii care au adoptat un mod de viață "occidental". Prevalența bolii în grupe etnice emigrate în Occident este mult mai mare decât cea a populației rămase în țara de origine. Întoarcerea la modul de viață "tradițional" este de altfel asociată cu regresia bolii. În fine frecvența tipului 2 de diabet crește considerabil în țările industrializate.

Principalii factori de mediu sunt dezechilibrele nutriționale (regimuri hipercalorice pe bază de alimente rafinate. consum excesiv de zaharuri simple, lipide și/sau carența în fibre) dar și activitatea fizică insuficientă, care duce la exces ponderal. În unele grupe etnice, cum ar fi indienii Pima ceea ce poate să favorizeze este genotipul particular numit "econom", tribut al unui mod de viață ancestral.

Trebuie de subliniat că obezitatea este prima responsabilă de prevalența crescută a diabetului de tip 2 în țările occidentale. Pe de altă parte 2/3 din pacienții de tip 2 sunt obezi. La nivel de greutate egal, diabetul zaharat survine mai frecvent la cei cu obezitate de tip android (IAF < 0.85 la femei și peste 1 la bărbați). De asemenea se asociază cu alte anomalii metabolice, grupate sub denumirea de sindrom X metabolic.

Mai recent se evocă ca factor de mediu malnutriția "in utero". În fapt dezvoltarea armonioasă a celulei β a foetusului cere un echilibru alimentar și malnutriția, în particular carența proteică, reduce ireversibil masa celulelor β disponibile. Aceasta predispune ulterior la o stare de insulinopenie relativă a adultului.

Hiperglicemia in utero la copilul născut din mame diabetice poate în mod egal contribui la tulburări de homeostazie glucidică la adult.

3.4. Mecanismele hiperglicemiei

Mecanismele fiziopatologice ale diabetului de tip 2 sunt complexe. Hiperglicemia este consecința asociației a două anomalii interdependente - insulinorezistența și perturbarea insulinosecreției - fără ca să putem afirma cu certitudine care este anomalia primară.

După încărcarea cu glucoză, principalul loc de stocare a glucozei sub formă de glicogen (în prezența insulinei) este mușchiul scheletic. Rolul metabolic al țesutului adipos în utilizarea glucozei este mai limitat, datorită creșterii acizilor grași plasmatici disponibili (competiție).

Insulinorezistența

Rezistența la insulină este o stare refractară, de intensitate variabilă, la acțiunea insulinei exogene și endogene.

Acțiunea insulinei depinde de cel puțin trei variabile:

- intensitatea semnalului primar, adică concentrația hormonului biologic activ care ajunge la celula țintă
- afinitatea pentru insulină a receptorilor specifici și
- numărul (sau concentrația) receptorilor pe suprafața celulei țintă.

Aceste trei variante se pot măsura, dar efectul biologic al insulinei depinde și de o multitudine de evenimente postreceptor incomplet identificate. Este vorba de activitatea enzimatică (tirozin-kinază) a receptorului, activarea autofosforilării și în aval de receptor transportul intracelular al glucozei.

Utilizarea de tehnici moderne, cum ar fi cea a clampului euglicemic hiperinsulinemic, a confirmat în diabetul zaharat de tip 2 o stare de rezistență la insulină. Alterarea sensibilității la insulină se produce prin reducerea utilizării glucozei pe de o parte de către țesuturile periferice insulinosensibile și pe de altă parte la nivelul ficatului.

Insulinorezistența în mușchi afectează stocarea și oxidarea glucozei, explicată prin modificări la nivelul transportorilor de glucoză transmembranari (GLUT-4 - cu

concentrație scăzută sau tulburări de translocare de pe membrană), activarea glicogensintetazei şi piruvathidrogenazei.

Insulinorezistența hepatică se manifestă, în prezența unei glicogenolize normale sau aproape de normal, prin creşterea producției de glucoză, urmarea în principal a unei neoglucogeneze puțin reprimate favorizată printre altele de hiperglucagonemie, excesul de acizi graşi liberi şi exagerarea producției de lactat. Captarea şi/sau utilizarea periferică a glucozei este scăzută în diabetul zaharat (4mg/kgcorp/min) față de normal (7mg/kgcorp/min). Cum consumul energetic nu scade la diabetic, rezultă că se folosesc în exces lipidele. Această inhibiție a metabolismului glucozei prin competiție de substrat este neuniformă în țesuturi, scăderea masivă fiind în mușchi (ciclul Randle).

Insulinorezistența este genetic determinată, favorizată de obezitate şi agravată de fenomenul de glucotoxicitate (definită ca o hiperglicemie cronică ce interferă cu funcționarea normală a celulei β şi captarea periferică de glucoză) (fig.8).

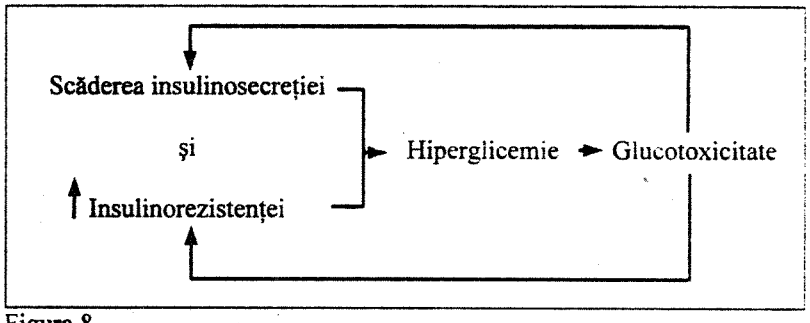


Figura 8.

Mecanismul său intim este complex şi multifactorial. Schematic, insulinorezistența este dată fie de anomalii situate în amonte de receptorii de insulină, fie în sânul lor sau, cel mai probabil, în aval de acesta, în particular la nivelul IRS-1 (substratul receptorului) care generează principalele efecte intracelulare. Un defect de translocare a transportorilor de glucoză (GLUT-4) este de asemenea incriminat.

Insulinorezistența este o modificare precoce care precede alterarea homeostaziei glucidice şi diabetul (Tabelul 7).

Insulinorezistența şi hiperinsulinemia sunt de asemenea anomaliile princeps ale sindromului X metabolic, unde o perturbare a homeostaziei glucidice sau un diabet de

tip 2 sunt frecvent asociate.

Tabelul 7

CAUZELE INSULINO-REZISTENȚEI
Activitatea secretorie a celulelor β anormală
• Molecula de insulină anormală
• Conversie incompletă a proinsulinei
Antagoniști circulanți ai insulinei
• Nivel crescut al hormonilor de contrareglare
• Anticorpi anti-insulină
• Anticorpi antireceptor de insulină
• TNF
Deficit al țesuturilor țintă
• Deficit al receptorului
• Deficit post-receptor

Gradul obezității, sedentarismul și eventual fumatul îi grăbesc apariția. Sindromul X cuprinde în proporție variabilă și alte perturbări metabolice care expun la creșterea semnificativă a riscului cardiovascular cum ar fi hipertensiunea arterială și dislipidemia.

Anomalii ale secreției de insulină

La persoanele nediabetice răspunsul secretor insulinic indus de injectarea i.v. de glucoză, urmată de o perfuzie de glucoză are un aspect bifazic caracteristic (fig.9). Primul vârf (precoce) începe imediat după stimulare și scade în 10 minute. El corespunde eliberării insulinei stocate în granulele din celulele β. Faza a doua corespunde secreției de insulină nou formată ca răspuns la stimularea de glucoză proporțional cu nivelul inițial al glicemiei și intensitatea stimulului.

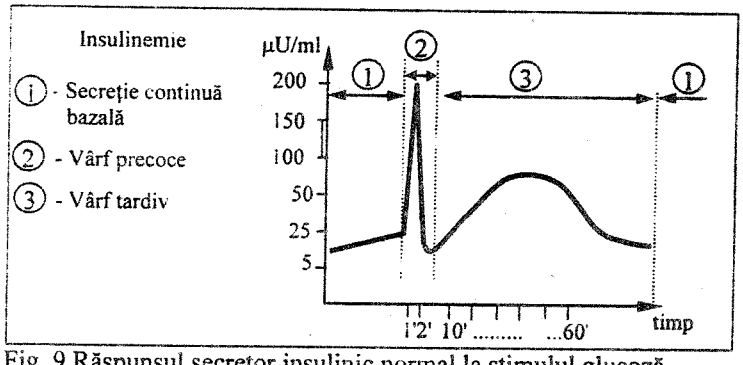


Fig. 9 Răspunsul secretor insulinic normal la stimulul glucoză.

Celula β funcționează normal la glicemii între 70-110 mg%. Cauza disfuncției secretorii betacelulare în diabetul zaharat de tip 2 este hiposensibilitatea la stimuli fiziologici sau un defect insulinosecretor intrinsec. Hiposensibilitatea betacelulară crește pe măsură ce glicemia crește (glucotoxicitate). Alterarea insulinosecreției se caracterizează prin răspuns anormal al celulei β la încărcarea i.v. cu glucoză. Dispariția vârfului precoce este prezentă în stadiile de alterare a toleranței la glucoză și contribuie la anomaliile calitative ale insulinosecreției (număr excesiv de molecule de proinsulină care intră în formarea granulelor secretorii, reducând insulina disponibilă pentru a fi eliberată ca răspuns la o stimulare acută) (fig. 10).

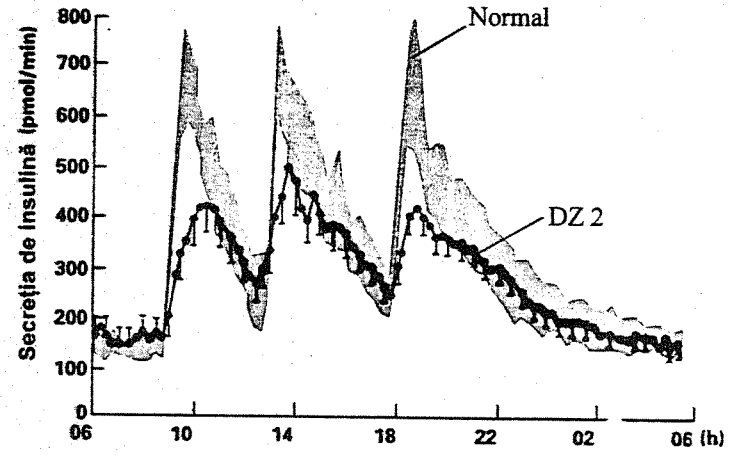


Fig. 10 Comparație între răspunsul secretor la normal și DZ 2

Cantitativ: se poate identifica un profil al secreției de insulină asociat cu agravarea dezordinilor glicemice cunoscută drept curba Starling a pancreasului (fig. 11). Insulinemia crește până la un maxim și descrește când glicemia este crescută permanent. Pornind de la hiperinsulinismul inițial celula β se epuizează progresiv ducând la o insulinopenie relativă.

Ca și insulinorezistența, anomaliile secreției de insulină pot fi genetic determinate și câștigate, calitative și cantitative. În rezumat :

- pierderea fazei precoce și în formele severe o întârziere a fazei secundare de secreție a insulinei ca răspuns la stimulul glucoză (ca și cum ar exista un defect de recunoaștere a glucozei de către celula β, "cecitate" la glucoză). răspunsul la stimuli

nonglucoză (ex. aminoacizi) este conservat (hiperglicemia ambiantă potențează efectul secretagogilor nonglucidici);

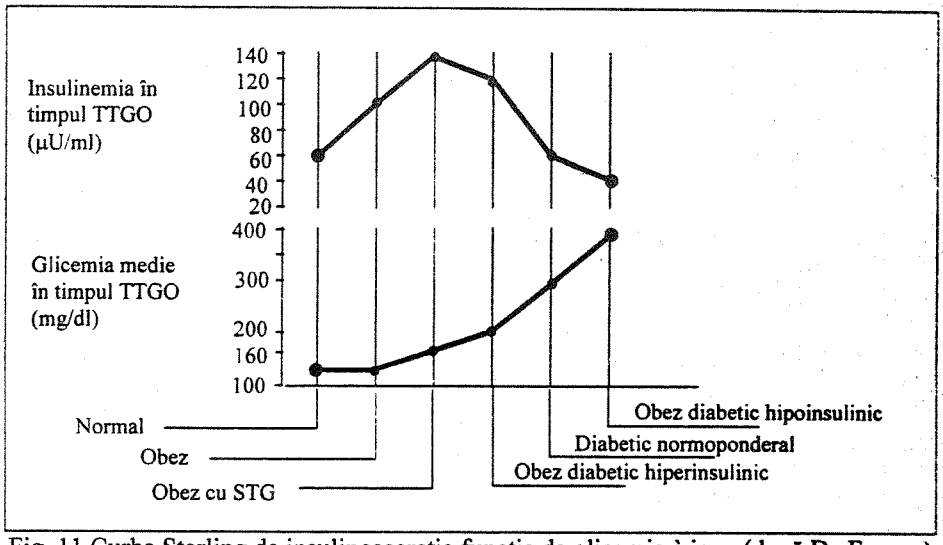


Fig. 11 Curba Starling de insulinosecreție funcție de glicemia à jeun (după De Fronzo)

- defect de pulsatilitate a insulinei, care prejudiciază efectul optim al insulinei mai ales la nivel hepatic;
- secreție insuficientă ținând de modificări anatomopatologice ale pancreasului endocrin:
  - diminuarea (modestă) a numărului total de celule β
  - depozite de amiloid (constituite din polimerizarea amilinei - peptid cu 37 aminoacizi cosecretat împreună cu insulina de către celula β) în sânul insulelor a cărui acumulare interferă cu exocitoza şi reglarea paracrină a insulelor;
  - diminuarea secreției legată de glucotoxicitate.

Numeroase studii longitudinale ale diferitelor stadii evolutive ale diabetului de tip 2 au arătat o deteriorare progresivă a insulinosecreției. În practică insulinemia poate fi variabilă:

- în raport cu o glicemie à jeun normală, insulinemia plasmatică este între 6-15 μU/ml. O valoare mai ridicată este fie compensatorie, ceea ce permite menținerea normoglicemiei în ciuda insulinorezistenței, fie fals crescută prin interferarea dozajului radioimunologic a proinsulinei (inactive) a cărui nivel este crescut adesea

în diabetul de tip 2 (30-40% *vs.* 15% din insulinemia totală la subiectul nediabetic). Clivajul proinsulinei/insulină este alterat şi raportul proinsulină/insulină creşte cu glicemia. O valoare mai redusă reflectă de obicei o insuficienţă a celulei β;

faţă de o glicemie à jeun crescută o valoare de insulinemie "normală" arată deja o carenţă "relativă" în insulină;

la 120 minute după ingestia glucozei (TTGO) raportul insulinemie/glicemie se situează de obicei între 0,4-1.

3.5. Mecanisme de asociere a obezităţii androide cu diabetul zaharat de tip 2

Obezitatea se însoţeşte cu hiperinsulinism care este cu atât mai ridicat cu cât individul este mai obez (IMC mai mare) şi mai android (circumferinţa taliei mai mare).

Clasificarea supraponderii şi obezităţii după IMC Tabel 8

Clasificare	IMC (kg/m^2)	Riscul obezităţii ca co-morbiditate
Subponderal	< 18.5	Scăzut
Normal	18.5 – 24.9	Mediu
Supraponderal	25.0 – 29.9	Uşor crescut
Obez - Clasa I - Clasa II - Clasa III	≥ 30.0 30.0-34.9 35.0-39.9 ≥40.0	 Moderat Sever Foarte sever

IOTF Report

Două mecanisme implicate explică această hiperinsulinemie:

- hipersecreţia, ca fenomen compensator la insulinorezistenţă şi
- diminuarea extracţiei hepatice de insulină

Insulinorezistenţa poate fi:

- constituţională, primitivă, prin diminuarea activităţii tirozinkinazice a receptorului de insulină şi diminuarea transportorilor de glucoză
- în raport cu diminuarea numărului receptorilor de insulină secundară hiperinsulinismului prin down regulation;
- prin producţie de TNFα din ţesutul adipos hipertrofiat;
- provocat printr-un aflux rapid de acizi graşi liberi, substanţe care intră în competiţie cu glucoza în muşchi (ciclul Randle),aflux direct proporţional cu excesul de grăsimi splahnice;

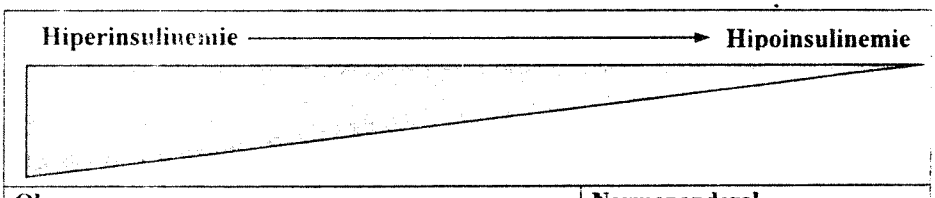
- prin leptină care poate diminua acțiunea insulinei și accentuează insulinorezistența;
- prin scăderea unor oligoelemente insulinomimetice (vanadium, etc) care sunt capabile de a scurcircuita anomaliile metabolice;
- hiperglicemia prin ea însăși crește insulinorezistența (glucotoxicitate).

Hiperinsulinismul asociat obezității este insuficient pentru a explica apariția diabetului. S-a propus teoria epuizării pancreatice (a celulei β intens solicitate și care nu are posibilități de hipertrofiere adaptativă). S-a sugerat că incapacitatea pancreatică de hipersecreție este ereditară ("slabii secretori" a lui Cerasi) și aceștia sunt subiecții predispuși la diabet. Descendenții diabeticilor au anomalii de pulsatilitate a secreției de insulină și diminuarea sensibilității specifice a celulelor β la glucoză ("cecitate" la glucoză). La un astfel de subiect predispus genetic instalarea obezității cu insulinorezistența consecutivă, decompensează anomalia pancreatică și duce la apariția diabetului.

3.6. Istorie naturală

Este stabilit deja că în diabetul de tip 2 deficitele de insulinosensibilitate și insulinosecreție sunt intricate și se agravează mutual, printre altele prin fenomene de glucotoxicitate (fig.8).

Intrebarea cine ocupă locul princeps între anomaliile generatoare de diabet de tip 2 rămâne deschisă. Se pare că insulinorezistența apare înaintea tulburărilor de insulinosecreție în cursul primilor ani de evoluție a maladiei.



Obez **Diabet zaharat tip 2** **Sindrom X metabolic**	**Normoponderal** **Diabet zaharat tip 2** **MODY** Glucokinaza ADN mitocondrial **Diabet zaharat tip 1** Debut lent (LADA) Debut acut

Fig. 12 Spectrul diabetului adultului

4. ALTE FORME DE DIABET

Diabetul zaharat este un sindrom cu numeroase etiologii. Principalele tipuri specifice de diabet sunt prezentate în tabelul 9.

Tabel 9

Alte tipuri specifice de diabet	Hormoni tiroidieni
Defectele genetice ale funcției celulei β	Agonisti α -adrenergici
Cromozomul 20, HNF 4 α (MODY 1)	Agonişti β -adrenergici
Cromozomul 7, glucokinaza (MODY 2)	Tiazide
Cromozomul 12, HNF 1 α (MODY 3)	Dilantin
Cromozomul 13, IPF-1 (MODY 4)	Pentamidina
Mutații ale ADN-ului mitocondrial 3243	Vacor
Altele	Tratament cu alfa - interferon
	Altele
Defecte genetice ale acțiunii insulinei	
Insulinorezistență de tip A	*Boli infecțioase*
Leprechaunism	Rubeolă congenitală
Sindromul Rabson-Mendenhall	Citomegalovirus
Diabetul lipoatrofic	Altele
Altele	
	Forme rare de diabet indus imunologic
Boli ale pancreasului exocrin	Sindromul autoimun insulinic (anticorpi antiinsulină)
Pancreatita fibrocalcară	Anticorpi antireceptor insulinic
Pancreatită	Sindromul Stiff Man
Pancreatectomie / traumatisme	Altele
Neoplasm	
Fibroză chistică	*Alte sindroame genetice*
Hemocromatoză	Sindrom Down
Altele	Ataxie Friedreich
	Coree Huntington
Endocrinopatii	Sindrom Klinefelter
Sindrom Cushing	Sindrom Lawrence-Moon_Biedel
Acromegalia	Distrofie miotonică
Feocromocitom	Sindrom Prader-Willi
Hipertiroidism	Sindrom Turner
Glucagonom	Sindrom Wolfram
Somatostatinom	Altele
Altele	
Diabetul indus de medicamente sau substanțe chimice	
Acid nicotinic	
Glucocorticoizi	

4.1. Diabetul secundar

Diabetul din cadrul hemocromatozei

Hemocromatoza este o boală caracterizată prin creşterea capitalului de fier al organismului. Se distinge hemocromatoza primitivă (idiopatică) şi secundară. Hemocromatoza primitivă este o maladie genetică cu transmisie autosomal recesivă. Prevalenţa homozigoţilor în populaţia generală este de 0,3-1% şi cea a heterozigoţilor de 5-10% în funcţie de regiunea geografică. Gena responsabilă (HLA-H) la care se cunoaşte precis mutaţia este situată pe braţul scurt al cromozomului 6 în apropiere de locusul A al sistemului HLA. Acesta codifică o proteină anormală de clasa I (cu 343 de aminoacizi şi în poziţia 282 cu tirozina în loc de cisteină) a cărei rol fiziopatologic nu a fost încă precis stabilit. Există de asemenea o asociaţie indirectă a hemocromatozei cu alte antigene HLA în special A3.

Viciul fiziopatologic principal al hemocromatozei primitive este creşterea absorbţiei intestinale de fier încă din copilărie. Ele sunt depuse, în plus faţă de rezervele marţiale, în celulele parenchimatoase al organelor "nobile" cum ar fi ficatul, pancreasul şi inima şi care antrenează progresiv leziuni tisulare (ciroză, diabet, decompensare cardiacă).

Hemocromatoza secundară apare frecvent ca urmare a transfuziilor repetate.

Diagnosticul hemocromatozei este evocat în faţa pacienţilor care se plâng de astenie şi/sau artralgii atipice, mai ales dacă la examenul clinic se observă melanodermie şi hepatomegalie. Se constată frecvent un hipogonadism hipogonadotrop şi o cardiomiopatie. In aproape 50% din cazuri hemocromatoza se complică cu o intoleranţă glucidică şi cu diabet. Ele sunt legate de o insulinorezistenţă secundară atingerii hepatice, dar şi unei toxicităţi directe a fierului asupra celulei β a pancreasului. Evoluţia maladiei netratate duce la instalarea progresivă a cirozei care agravează insulinorezistenţa. Paralel secreţia de insulină din celula β scade, în final rezultând o stare de insulinonecesitanţă.

Diagnosticul bazat pe analize genetice este confirmat prin nivelul fierului seric superior a 150μg/dl , transferinemie joasă 1,5-2,5 g/l, capacitate totală de fixare a fierului diminuată 200-300 μg/dl şi o saturaţie a transferinei peste 60%. Feritinemia este

crescută. Imagistica ficatului precizează diagnosticul: creşterea densităţii sale la tomodensitometrie şi hipointensitate în T2 (rezonanţa magnetică). Diagnosticul este susţinut şi de evidenţierea histologică a supraîncărcării marţiale în prelevatul hepatic care permite de asemenea anatomopatologului diferenţierea formei primitive de una secundară. Tratamentul hemocromatozei primitive este imperativ şi trebuie sa fie precoce. El constă în eritrafereza regulată care opreşte instalarea sau agravarea leziunilor organice. Chelatorii de fier sunt o alternativă logică în hemocromatoza secundară. S-a remarcat şi o ameliorare a controlului glicemic după acest tratament.

Diabetul pancreatic

Diabetul pancreatic rezultă din distrucţia sau din dispariţia anatomică parţială sau totală a pancreasului. In regiunea noastră pancreatită cronică alcoolică este principala cauză. Diagnosticul se confirmă prin ecografie sau computer tomografia glandei. Pancreatectomia este urmată de diabet dacă 60-90% din glandă a fost rezecată. Un diabet zaharat "de novo" poate de asemenea releva un cancer de pancreas. În ţările tropicale pancreatita fibrocalculoasă este prima etiologie a diabetului pancreatic.

Tratamentul bolnavilor cu diabet pancreatic implică frecvent administrarea de insulină în ciuda păstrării unei secreţii reziduale de insulină endogenă. Este vorba de un diabet zaharat dificil de controlat prin faptul că alterează concomitent producţia de glucagon. Un tratament adecvat al insuficienţei endocrine este indisociabil de corecţia deficitului exocrin.

Diabetul altor endocrinopatii şi a tumorilor pancreasului endocrin

Acromegalia, hipertiroidia, hipercorticismul, hiperaldosteronismul primar şi feocromocitomul se acompaniază adesea de o intoleranţă la glucide sau de un diabet zaharat. Tumorile endocrine ale pancreasului (glucagonom, somatostatinom, vipom) se complică de obicei cu un diabet. Mecanismul etiopatogenic este frecvent o inhibiţie a secreţiei de insulină şi/sau o creştere a rezistenţei periferice la insulină.

Diabetul medicamentos

Numeroase medicamente induc o intoleranţă la glucoză sau un diabet zaharat în special la subiecţii cu risc, inhibând secreţia de insulină şi/sau blocând efectele sale

periferice. Este vorba în principal de corticoterapie, anumite estroprogestative cu conținut crescut în estrogeni, anabolizante. Din contra contraceptivele moderne combină un estrogen în doză mică (20-30 μg) și un progestativ nonandrogenic care influențează puțin toleranța la glucoză. Diureticele tiazidice, beta-blocantele neselective și beta 2-stimulantele au efect hiperglicemiant. Pentamidina este un toxic a celulei β care provoacă întâi hipoglicemie și apoi hiperglicemie prin distrucție celulară. Numeroase alte medicamente au fost raportate ca având potențial hiperglicemiant (antagoniștii calcici, interferonul, hormonii tiroidieni, ciclosporina etc).

Diabetul legat de o disfuncție a celulei β de origine genetică

Diabetul numit anterior MODY

Acest diabet încadrat la diabetul de tip 2 prin expresia sa clinică survine în copilărie sau adolescență. Excesul ponderal de obicei prezent nu este un element determinant. Maladia se transmite autosomal dominant. Ancheta familială identifică de obicei trei generații succesiv atinse de boală la 50% dintre subiecții din aceiași fratrie.

Fiziopatologic, boala este secundară unui defect genetic primar al insulinosecreției, care este urmarea unei diminuări a sensibilității la glucoză a celulei β.

Prin progresele recente în biologia moleculară s-au identificat numeroase subvariante monogenice ale acestei forme de diabet. Există cel puțin trei gene de susceptibilitate localizate respectiv pe cromozomul 20q (MODY 1), 7p (MODY 2), 12q (MODY 3). În Europa varianta MODY 2 este cea mai frecventă, fiind urmarea unei mutații a genei care codează glucokinaza, enzimă localizată în celula β și hepatocit, care catalizează transformarea glucozei în glucozo 6-fosfat. MODY 1 și 3 sunt forme mai severe legate de tulburări serioase ale secreției de insulină și care se asociază cu complicații microangiopatice precoce.

Diabetul mitocondrial

Diabetul mitocondrial (MIDD - Maternally Inherited Diabetes and Deafness) este o formă de diabet cu transmisie exclusiv maternă. Este o mutație punctuală a ADN-ului mitocondrial în poziția 3243. Anomalia de glicoreglare variază de la intoleranță glucidică la diabet, secundară fiind defectului de secreție a insulinei de către celula β.

Diabetul mitocondrial este asociat cu manifestări neurosenzoriale dominate de surditate. Atingerea retiniană şi musculară este inconstantă.

Diagnosticul este pus pe anamneza familială şi adesea identificarea mutaţiei prin tehnici de biologie moleculară în sânge şi/sau biopsie musculară (fibre roşii).

Insulinorezistenţa legată de o formă anormală a insulinei circulante

Anomaliile structurii proinsulinei sau ale insulinei, caracterizând o mutaţie genetic determinată a unui aminoacid, sunt responsabile de tulburări de obicei modeste ale glicoreglării. Două tipuri de afecţiuni familiale sunt descrise: hiperproinsulinemia, a cărei diagnostic se bazează pe existenţa unui hiperinsulinism important, constituit dintr-un material asemănător insulinei şi insulinopatiile caracterizate biologic prin hiperinsulinism, rezistenţa la insulina endogenă, dar sensibilitate normală la insulina exogenă.

Insulinorezistenţa asociată cu acanthosis nigricans

Este vorba de o maladie rară, descrisă de C.R. Kahn, caracterizată prin hiperinsulinism şi insulinorezistenţă extremă (insulinemie à jeun superioară a 500μU/ml) asociată cu acanthosis nigricans, distrofie ovariană şi hiperandrogenie. Ultimele trei anomalii sunt probabil secundare hiperinsulinismului cronic prin intermediul unei stimulări anormale a receptorilor IGF-1. Se observă sistematic în acest sindrom tulburări ale toleranţei la glucoză.

Insulinorezistenţa de tip A se observă la femei tinere non-obeze. Aspectul clinic este adesea acromegaloid. Tipul A este dat de un deficit primitiv (diminuarea numărului şi/sau a afinităţii) al receptorilor insulinici.

Insulinorezistenţa de tip B atinge femei de la 30 la 60 ani care suferă deja de o maladie disimunitară. Factorul antinuclear este de obicei pozitiv. Este vorba de anticorpi IgG dirijaţi contra receptorilor de insulină şi care sunt responsabili de sindrom. In unele cazuri ei provoacă hipoglicemii grave, paradoxale prin stimularea aceloraşi receptori la insulină.

Diabetul lipoatrofic congenital sau câştigat asociază absenţa parţială sau totală a ţesutului adipos cu hipertrofie musculară, hepatomegalie şi hipertrigliceridemie. Rezistenţa la insulină este atribuită unei anomalii în aval de receptori.

Leprechaunismul este un sindrom congenital polimalformativ al nou-născutului cu insulinorezistenţa probabil legată de o mutaţie a receptorului insulinic.

Asociaţii rare

Diabetul zaharat este de asemenea regăsit într-o serie de sindroame genetice cum ar fi: ataxia Friedreich, sindromul Laurence-Moon-Biedl, sindromul Prader-Willi, sindromul Wolfram dar şi în câteva anomalii cromosomiale: trisomia 21, maladia Turner, sindromul Klinefelter.

4.2. Diabetul gestaţional

Diabetul gestaţional este o tulburare de toleranţă la glucoză aparută între a 24-a şi a 28-a săptămână de sarcină. Ea dispare de obicei după naştere.

Criteriile pentru diagnosticul diabetului gestaţional au fost propuse de O'Sullivan şi Mahan în 1964 şi au rămas în vigoare deşi sunt autori care consideră că recomandările OMS sunt valabile şi la gravide. (Tabel 10)

Tabel 10

	Valori normale pentru femeia gravidă la încărcarea cu glucoză oral			
Timp	0	1h	2h	3h
Glicemie (1)	105	190	165	145
mg/dl (2)	110	-	140	-

(1) - după O'Sullivan - test cu 100 g glucoză. Cifrele sunt în medie cu 5 mg/dl mai mari decât cele preconizate de Diabetic Pregnancy Study Group al EASD la un test cu 75 g glucoză

(2) - test OMS cu 75 g glucoză.

Screeningul se poate face şi cu 50 g glucoză şi măsurarea glicemiei la o oră.

Într-o sarcină normală valorile glicemiei pe nemâncate scad, iar a celei după glucoză cresc.

5. MANAGEMENTUL DIABETULUI

Principalele obiective ale tratamentului sunt comune în cele două tipuri de diabet:

- dispariția simptomelor;
- ameliorarea calității vieții;
- prevenirea complicațiilor acute și cronice;
- reducerea mortalității;
- tratamentul co-morbidităților.

Tratamentul corect al diabetului impune o colaborare strânsă între medic și pacient, bazată pe încredere reciprocă de lungă durată.

5.1. Sarcinile doctorului

Depistare

Depistarea diabetului de tip 1

Prezența în majoritatea cazurilor a simptomelor evocatoare ușurează diagnosticul diabetului de tip 1. În optica tratamentului preventiv imunomodulator, ar fi util pentru clinician să identifice subiecții cu risc de a dezvolta boala și aceasta în stadiul asimptomatic de normoglicemie. Acest grup de risc este alcătuit din rudele de gradul 1 ale subiecților diabetici și/sau subiecți prezentând stigmate de autoimunitate extrapancreatică. Depistarea evidențiază alterarea homeostaziei glucidice prin căutarea unei anomalii de insulinosecreție și prin prezența markerilor genetici HLA și imunologici - anticorpi anticelule insulare.

Depistarea diabetului de tip 2

Există sintagma că la un pacient diagnosticat sunt doi diabetici ignorați.

Diabetul de tip 2, frecvent asimptomatic rămâne o lungă perioadă de timp necunoscut. Prevalența sa ridicată justifică depistarea sa sistematică mai mult de o dată pe an la toți subiecții peste 45 ani, mai ales când au antecedente familiale de diabet și/sau antecedente personale de alterare a homeostaziei glucidice, hipertensiune, hiperlipidemie sau obezitate. Se suspicionează de asemenea diabetul zaharat în fața unor infecții recidivante și a afectării macro- și microangiopatice sau neuropatice inexplicate.

Depistarea este mai uşoară prin glicemii à jeun sau prelevate în condiţii interprandiale şi rar prin TTGO. Depistarea pe bază de glicozurie nu este ştiinţifică.

Anamneza

Anamneza este primordială în privinţa diabeticului. Antecedentele medicale, viaţa personală şi socio-profesională sunt informaţii importante: o boală, un stress familial sau profesional, modificarea orarului muncii sunt susceptibile de a dezvolta un diabet. Medicul trebuie de asemenea să precizeze activităţile fizice şi sportive, condiţiile de alimentaţie şi eventuala medicamentaţie pe termen lung. Analizele sunt trecute într-un carnet de automonitorizare glicemică ambulatorie, în care pacientul îşi va nota rezultatele (glicemie, glicozurie, cetonurie), eventualele incidente (hipoglicemie) şi modificările de tratament. Pacientul se informează asupra semnelor evocatoare ale complicaţiilor cronice. Aceste dialoguri se situează în contextul particular al relaţiei medic-pacient în cadrul patologiei cronice care are exigenţe privind informarea, educarea şi câteodată ajutorul psihologic.

Examenul clinic

Examenul clinic poate fi normal. Este primordial de a măsura greutatea şi talia. Evoluţia greutăţii este un martor al eficacităţii tratamentului. Un bolnav care slăbeşte urmează corect tratamentul hipocaloric sau prezintă un diabet de tip 1 incorect tratat. Din contra un diabetic care se îngraşă nu respectă prescripţiile dietetice sau este supradozat cu insulină şi/sau sulfamide. Evoluţia înălţimii este importantă numai la copil. Dacă tratamentul insulinei este inadecvat copilul creşte puţin şi rămâne nanic (sindrom Mauriac). Atenţia trebuie îndreptată şi asupra pielii şi mucoaselor (intertrigo, balanite, vulvite, xantelasme), a mâinii (contractura Dupuytren, cheiroartropatie), a picioarelor (hiperkeratoze, micoze, unghii încarnate), presiunii arteriale culcat şi în picioare, sufluri vasculare, pulsuri periferice, reflexe osteotendinoase şi sensibilitatea vibratorie (cu diapazonul la nivelul tarsului) şi tactilă (monofilamentele Walstein). Descoperirea unei lipodistrofii este esenţială. Supravegherea dinţilor şi a gurii face parte din bilanţ (fig. 13).

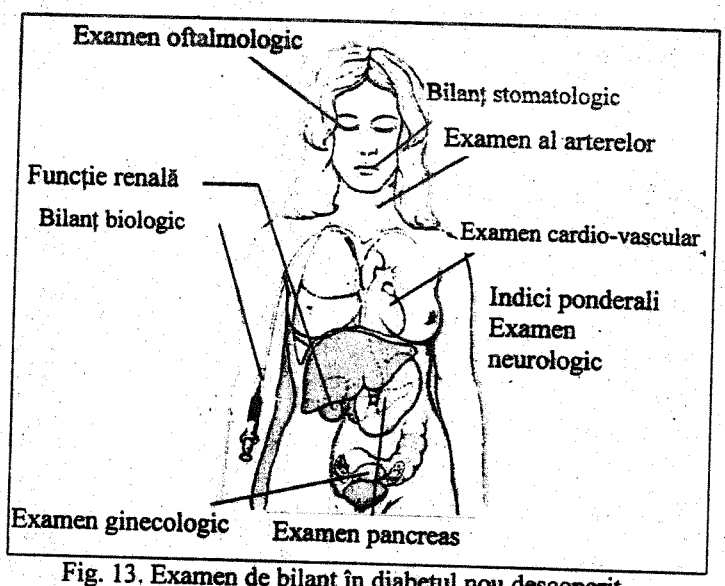


Fig. 13. Examen de bilanț în diabetul nou descoperit

Examenele de specialitate complementare

Examenul fundului de ochi cu pupila dilatată este efectuat cel puțin o dată pe an. El va putea fi completat eventual cu o angiografie cu fluoresceină.

O electromiogramă (viteză de conducere nervoasă-VCN) poate obiectiva diagnosticul de neuropatie periferică care rămâne de obicei doar anamnestic și clinic. În unele cazuri trebuie confirmată o atingere nervoasă autonomă. Este util de a depista o coronaropatie silențioasă mai ales la subiecții cu risc: EKG la toți diabeticii și probă de efort la cei peste 45 ani. Se practică examen Doppler vascular în cazuri selectate după examenul clinic. Toți diabeticii trebuie să consulte regulat un stomatolog și diabeticele o dată pe an un ginecolog.

Biologie

Glicemia și obiectivele terapeutice

Este interesant de a efectua la fiecare consultație o glicemie capilară interprandială sau postprandială, interpretarea rezultatelor fiind făcuta în funcție de timpul scurs de la ultima masă. Valorile trebuie sa se integreze în ansamblul autocontrolului (tabel 11).

Obiective biomedicale pentru controlul diabetului Tabel 11

	Bun	Limită	Rău
Glicemia (autodeterminare)			
- Pe nemâncate/preprandial (mg/dl)	80-110	111-140	>140
- Pe nemâncate/preprandial (mmol/l)	4,4-6,1	6,2-7,8	>7,8
- Postprandial (mg/dl)	100-145	146-180	>180
- Postprandial (mmol/l)	5,5-8,0	8,1-10,0	>10.0
Hemoglobina glicozilată (%)	<+3DS	3-5DS	>5DS
HbA_{1c}(%)	<6,5	6,5-7,5	>7,5
HbA_1	<8,0	8,0-9,5	>9,5
Colesterol seric total (mg/dl)	<200	200-250	>250
Colesterol seric total (mmol/l)	<5,2	5,2-6,5	>6,5
Trigliceride serice în condiţii de post (mg/dl)	<150	150-200	>200
Trigliceride serice în condiţii de post (mmol/l)	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Index masă corporală (kg/m^2)			
Sex masculin	<25,4	25,0-27,0	>27,0
Sex feminin	<24,0	24,0-26,0	>26,0

Hemoglobina glicozilată şi obiectivele terapeutice

La fiecare trei sau şase luni pentru toţi diabeticii se măsoară nivelul hemoglobinei glicate (înainte numită hemoglobină glicozilată). Studiul cromatografic al hemoglobinei permite identificarea a trei fracţiuni principale A, A_2 şi F şi a cel puţin patru fracţiuni minore A_{1a1}, A_{1a2}, A_{1b} şi A_{1c}. Hemoglobina A_1 rezultă din glicarea neenzimatică posttranslaţională a valinei terminale a lanţului B a hemoglobinei A . În prezenţa unui exces de glucoză se formează iniţial o aldimină instabilă (prehemoglobina A_1 bază Schiff) apoi după o rearanjare moleculară de tip Amadori se formează un produs final, care este o cetoamina stabilă (hemoglobina A_1) care nu dispare decât odată cu liza globulului roşu (după 120 de zile). Hemoglobina A_1 reprezintă deci o memorie biologică cumulativă pe termen lung a tuturor hiperglicemiilor în timpul duratei de viaţă a globulului roşu. Determinarea sa este complementară celei a glicemiei, pentru că ea aduce o informaţie integrată asupra variaţiilor din cursul acestei perioade. În practică, nivelul hemoglobinei A_1 reflectă fidel echilibrul glicemic global din ultimele 2-3 luni care au precedat dozarea. Hemoglobina A_1 este idenificată prin numeroase tehnici de laborator. Majoritatea dintre ele utilizează metode care elimină fracţiunea labilă ($preHbA_1$) şi măsoară produsul final HbA_1 (valoare normală 5-7,5%) sau mai bine

HbA_{1c} care este mai specifică pentru glucoză (valoare normală 4-6%). Tehnica de referință este HPLC (High Pressure Liquid Chromatography). Nivelul HbA_1 poate fi influențat de o serie de situații fiziopatologice. Este vorba de maladii care diminuă durata de viață a globulului roșu (ciroza și anemia hemolitică) sau hemoglobinopatii (talasemia) care sunt detectate în HPLC și nu interferă acest dozaj. Obiectivul controlului glicemic după HbA_1 trebuie să fie valoarea egală sau inferioară de 7,5% sau cel mai mult 8%. HbA_1 nu este un test adecvat pentru depistarea diabetului.

În mod accesoriu se pot doza alte proteine glicate cu timp de înjumătățire mai scurt (fructozamina) (fig. 14).

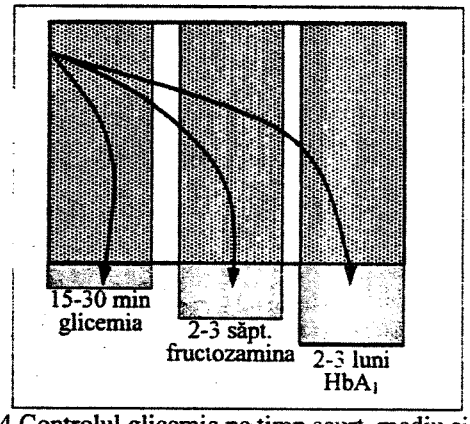


Fig. 14 Controlul glicemic pe timp scurt, mediu și lung

O dată pe an controlul biologic cuprinde dozarea lipidelor, a ureei și creatininei plasmatice, cercetarea macroproteinuriei și dacă este negativă a microalbuminuriei. Analiza sedimentului urinar și urocultura se fac la fiecare consultație de rutină. Controlul anual al hormonilor tiroidieni este util la femeia diabetică de tip1, ținând cont de prevalența ridicată a hipo- și hipertiroidiei autoimune asociate.

5.2. Sarcinile pacientului

Educația - principii generale

După diagnosticul diabetului pacientul însuși este motivat de a-și câștiga autonomia. Pentru aceasta este indispensabil de a fi instruit. El trebuie să cunoască natura bolii, scopurile tratamentului. mijloacele de a le atinge și modalitățile de

supraveghere. Este de dorit a se crea unităţi specializate de educaţie pentru diabetici şi o "*echipă de diabet*" formată din medici, asistente, dieteticieni şi psihologi care să-l îndrume pe bolnav după un plan teoretic şi practic pentru ca boala să fie continuu sub control.

Autocontrolul glicemic

Cum se dozează glicemia

Autocontrolul glicemic prin citirea electronică este cel mai bun mijloc de a urmări şi de a crea o autonomie corectă. Importanţa autocontrolului ar justifica compensarea totala a preţurilor aparatelor şi bandeletelor măcar pentru pacienţii insulinotrataţi. Diferitele sisteme de autocontrol folosesc bandelete acoperite la o extremitate cu glucozoxidaza. O picătură de sânge capilar, prelevată din vârful degetelor, pusă pe zona reactivă sau aspirată prin capilaritate, declanşează o reacţie cu glucoza şi modificări colorimetrice sau electrochimice proporţionale cu nivelul glicemiei.

Când dozăm glicemia

Nu este un consens privind frecvenţa controlului glicemic capilar la domiciliu. Aceasta depinde de vârsta pacientului, dificultatea echilibrării diabetului, motivaţia şi complianţa la tratament şi nu în ultimul rând de posibilităţi. În practică se recomandă 10-20 de controale pe săptămână, fie 2-4 profile sau 1-2 glicemii pe zi şi una la culcare. În unele situaţii speciale, cum ar fi femeia gravidă şi la complicaţii microangiopatice evolutive, trebuie să îndesim aceste măsurători. La pacientul de tip 2, dozarea glicemiei este mai rară, de exemplu un profil pe săptămână şi o glicemie zilnică. Autocontrolul insuficient sau excesiv, dar mai ales o interpretare dificilă, eronată riscă de a duce la autoadaptări de doze inadecvate, contribuind la întreţinerea şi agravarea unei labilităţi glicemice.

Autocontrolul prin glicozurie

Înainte de anul 1978 autocontrolul glicozuric era singurul mijloc de supraveghere a diabeticilor. O multitudine de reactivi sunt încă disponibili : Clinitest si Clinistix (Ames), Diabur-test (Boehringer) şi Tes-tape (Lilly).

Rezultatul unei glicozurii este uneori imprecis şi interpretarea dificilă. O glicozurie în prima micţiune evaluează glicemia de pe o lungă perioadă dar nu există nici o corelaţie între glicozurie şi glicemia din momentul analizei, ceea ce nu permite prevenirea unei hipoglicemii. O glicozurie din a doua micţiune (la 30 min. de la golirea prima dată a vezicii) reflectă mai bine glicemia de moment, dar nu glicemia post prandială imediată. Glicozuria este influienţată de pragul renal al glucozei (valoare normală între 160-180 mg/dl) care creşte cu vârsta ceea ce negativează "artificial" glicozuria. Pragul poate şi coborî (cum ar fi în timpul sarcinii) ceea ce pozitivează "fals" glicozuria. In fine, o neuropatie autonomă, cu atingere vezicală şi prezenţa unui reziduu invalidează rezultatele.

Utilizarea glicozuriei rămâne limitată la diabeticul de tip 1 (cu prag renal normal) incapabil de automonitorizare glicemică ca şi pacienţii de tip 2 care nu doresc control sanguin sau la care nu este necesar. Se pot efectua de exemplu 4 analize (dimineaţa, prânz, seara şi la culcare) o dată pe săptămână.

Acetonuria

Sunt disponibile următoarele teste: Acetest (Lilly), Ketostix şi Ketodiastix (Ames), Ketodiabur şi Ketur-test (Boehringer)

Cercetarea sistematică a corpilor cetonici în urină este inutilă. În practică, ea nu se cercetează decât la glicemii peste 250 mg/dl (sau o glicozurie superioară valorii de 20 g/l) persistente mai mult de 12 ore. Ea trebuie de asemenea cercetată sistematic în caz de simptome clinice, în situaţii de agresiune care decompensează diabetul.

Determinarea semicantitativă a cetonuriei răspunde la o reacţie cu nitroprusiat care decelează în principal acidul acetoacetic (şi nu acidul β hidroxibutiric) Din acest motiv cetozele cu predominanţa acidului β hidroxibutiric sunt compatibile cu un test urinar slab pozitiv şi implică cercetarea corpilor cetonici plasmatici.

Descoperirea unei cetonurii fără glicozurie este martorul unei carenţe de aport alimentar în orele precedente (cetoza de foame).

5.3. Sfatul genetic in diabetul de tip 1

Datele oferite de medici arată că riscul genetic de a dezvolta diabet zaharat este mai mic decât ne-am aştepta. Afirmaţia trebuie a fi explicată şi nuanţată în funcţie de fiecare caz individual

Riscul" teoretic" global printre fraţii şi surorile pacientului diabetic este de 5-10%. O probabilitate mai ridicată rezultă din prezenţa a două haplotipuri HLA comune cu probandul diabetic şi/sau dintr-o combinaţie DR3 DR4. Exprimată optimist, şansa fiecărui frate sau soră a unui pacient diabetic de a nu dezvolta boala este de 75-99% funcţie de genotipul HLA. Riscul este mai mare pentru gemenii monozigoţi (30-50% funcţie de grupul HLA-DR) Prezenţa autoanticorpilor contra celulei β la un titru ridicat este un factor predictiv esenţial. Pentru descendenţi, riscul pare a fi mai ridicat când tatăl este diabetic (5-9%) decât dacă mama este diabetică (2-3%); dacă ambii părinţi sunt diabetici riscul se ridică la 30%.

6. MĂSURI DIETETICE ŞI EXERCIŢIU FIZIC

Bolnavul diabetic trebuie să aibă un stil de viaţă echilibrat. Aceasta înseamnă. alimentaţie sanogenă, practicarea zilnică a exerciţiului fizic. consum minim de alcool, starea de nefumător.

Din toate timpurile dieta a fost considerată ca o armă esenţială a tratamentului diabetului. Până nu de mult regimul diabeticului era restrictiv. Astăzi el este prezentat bolnavului de manieră pozitivă şi nu ca o înşiruire de interdicţii. Se depăşeşte simpla reglementare a necesarului de glucide şi se insistă pe igiena alimentară globală incluzând şi celelalte principii alimentare (lipide şi proteine). Pe scurt se tinde de a ne apropia de o alimentaţie "normală", sanogenă.

Scopurile dietei sunt:

- de a menţine diabetul echilibrat;
- de a aduce/menţine greutatea normală;
- de a permite creşterea şi dezvoltarea armonioasă (la copil şi adolescent):
- de a preveni complicaţiile (ateroscleroza. etc.).

Sunt două tipuri de prescripţii dietetice:

1) alimentaţie echilibrată sanogenă pentru toţi diabeticii în echilibru ponderal (IMC normal);
2) dietă hipocalorică pentru diabeticii cu exces ponderal (diabet zaharat de tip 2)

Orice prescriere dietetică este precedată de o anchetă alimentară asupra obiceiurilor alimentare (calitativ şi cantitativ).

Calculul bilanţului energetic total se poate face cunoscând activitatea fizică efectuată de bolnav pe zi şi greutatea ideală.

6.1. Definirea greutăţii normale, a supraponderii şi obezităţii

Greutatea reală

Statusul ponderal al unui individ este de obicei exprimat prin indicele de masă corporală (IMC, body mass index-BMI) numit încă indicele lui Quetelet. El se defineşte

prin raportul greutății/pătratul taliei (înălțimii) [kg/m^2]. Valoarea normală este între 20-25kg/m^2 (tabel 8).

Greutatea ideală

Greutatea ideală este cea care corespunde pentru o vârstă, talie şi sex date la cel mai mic nivel de mortalitate. Greutatea ideală se găseşte în tabele sau se calculează după diverse formule: Lorentz : la bărbat : 50 ± 3/4[înălțimea(cm) - 150];

Broca: înălțimea (cm) - 100

MLI: $50 + 0{,}75[\text{înălțimea (cm)} - 150] + \frac{\text{virsta(ani)} - 20}{4}$

La femei greutatea ideală este cu 10% mai mică.

Repartiția țesutului adipos.

Excesul de grăsime poate fi stocat în principal la nivelul trunchiului şi al abdomenului (obezitate androidă) sau în regiunea gluteală şi femurală (obezitate ginoidă). Această repartiție este evaluată prin raportul perimetrului taliei şi a şoldurilor (IAF - Indice abdomino-fesier, W/H-Waist/Hip ratio). Acest raport este în mod normal mai mic de 0,85 la femei şi mai puțin de 1 la bărbați. Se vorbeşte de exces ponderal de tip android când acest indice este mai mare de 0,85 la femei şi de 1 la bărbați. Se poate aprecia obezitatea androidă şi numai după circumferința taliei (>88 cm la femei şi >102 cm la bărbați). Această măsurătoare este simplă şi mai relevantă uneori decât IAF (Ex. talie 80 cm, şold 100cm, IAF=0,80; talie 100 cm, şold 125 cm, IAF = 0,80). Obezitatea androidă este un factor de risc important care conduce frecvent la complicații metabolice multiple (Sd.X) (tabel 12).

Tabel 12

Sindrom X metabolic	Sindrom X plus
Insulinorezistență Hiperinsulinism Obezitate Scăderea toleranței la glucoză Hipertensiune arterială Dislipidemie	Insulinorezistență Hiperinsulinism Obezitate androidă Scăderea toleranței la glucoză Hipertensiune arterială ↑VLDL, ↓HDL,↑LDL şi anomalii ale apolipoproteinelor Hiperuricemie
Boală coronariană, cerebrovasculară şi periferică	

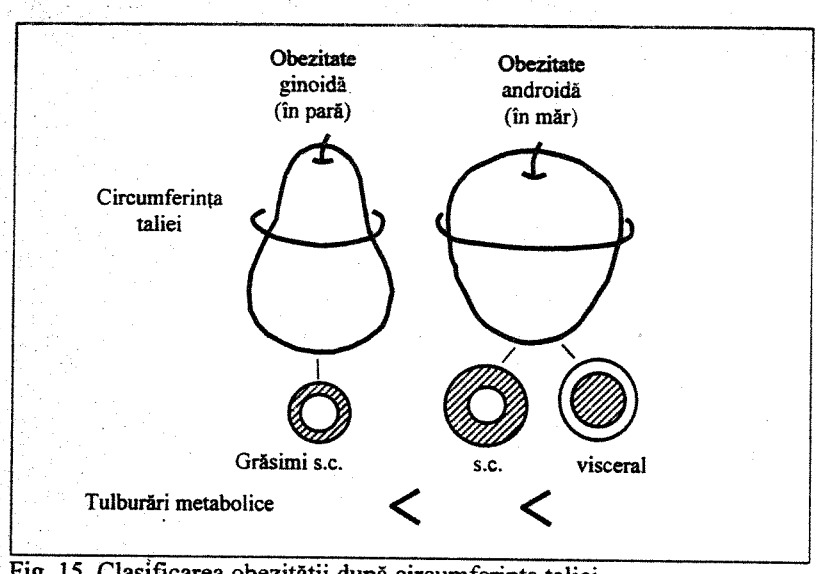


Fig. 15. Clasificarea obezității după circumferința taliei

Masa grasă şi masa slabă

Definind obezitatea unui pacient în funcție de greutate, presupunem că tot excesul ponderal este atribuit masei grase. Greutatea se poate modifica şi prin excesul altor sectoare (apă, muşchi, parenchim, schelet). Este interesant de determinat (de exemplu prin impedanța electrică) ponderea masei grase *per se*. Pentru un individ de 40 ani, normal, ea reprezintă 10-20% şi la femeie 20-25% din greutatea corporală. Masa grasă poate fi evaluată indirect prin măsurarea pliului cutanat tricipital şi/sau prin alte tehnici imagistice (tomodensitometrie, absorbtiometrie)

6.2. Stabilirea regimului alimentar al pacientului diabetic

Numărul de calorii

Toate prescripțiile unui regim trebuie să fie precedate de o anchetă alimentară detailată, determinând obiceiurile alimentare, nivelul global de calorii ingerate, repartiția nutrimentelor şi motivația individului în cadrul său social, profesional şi cultural.

Aportul caloric zilnic al bolnavului diabetic este astfel calculat pornind de la obiceiuri şi motivație, în funcție de greutatea ideală, de nevoile energetice funcție de activitatea fizică, dar şi ținând cont de recomandările ştiințifice (tabelele 13 şi 14).

Calculul aportului caloric zilnic

Tabel 13

	Activitate	Bărbaţi	Femei	cal/kg
până la 60 ani	- uşoară	2500	2000 cal.	30-35
	- medie	3000	2300 cal.	35-40
	- intensă	3500	2800 cal.	40-50
după 60 ani		2000/2200	1800/2000 cal.	

Recomandări dietetice pentru bolnavii diabetici

Tabel 14

Glucide: 45-55% din aportul caloric; se vor evita glucidele cu putere hiperglicemiantă mare; se vor permite produse rafinate 5-10% din aportul dietetic;
Proteine: 12-15% din aportul caloric cu reducere în insuficienţă renală (0,8 g/kg corp/zi);
Lipide: 30% din calorii, din care 10% lipide saturate, 10% lipide mononesaturate şi 10% polinesaturate; limitarea aportului de colesterol la 300 mg/zi;
Fibre alimentare 30-40 g fibre/zi;
Alcoolul: evitat la pacienţii obezi, la cei cu hipertensiune şi/sau cu hipertrigliceridemie;
Edulcorantele sunt permise: cele calorice intră în calculul caloric;
Sarea: aport de NaCl sub 7 g/zi iar la hipertensivi < 3 g NaCl/zi;
Fumatul este interzis.

Dacă este vorba de un diabetic de tip 1, cel mai adesea normoponderal este recomandată o dietă izocalorică, în concordanţă cu regimul de insulinoterapie (fig. 16).

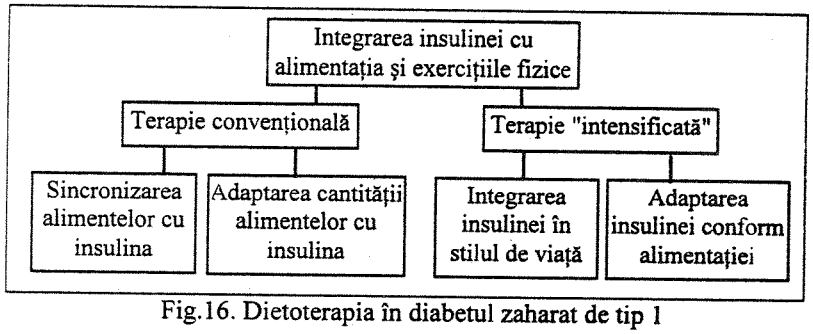
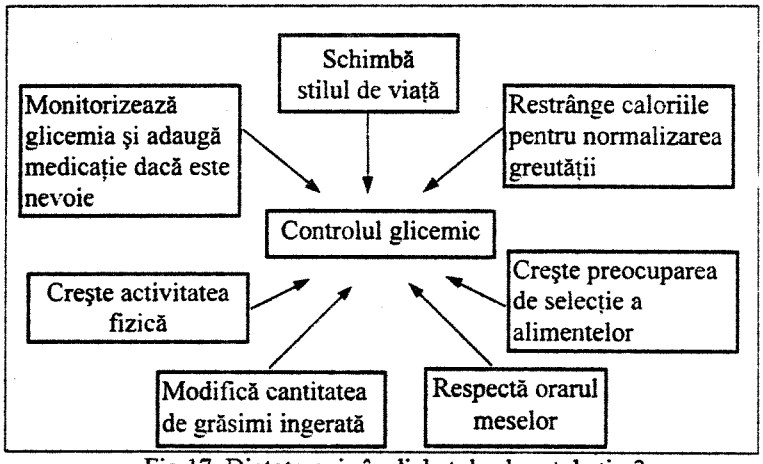

Integrarea insulinei cu alimentaţia şi exerciţiile fizice
Terapie convenţională
Terapie "intensificată"
Sincronizarea alimentelor cu insulina
Adaptarea cantităţii alimentelor cu insulina
Integrarea insulinei în stilul de viaţă
Adaptarea insulinei conform alimentaţiei

Fig.16. Dietoterapia în diabetul zaharat de tip 1

Dacă este vorba de un diabetic de tip 2, cel mai adesea obez, se prescrie un regim hipocaloric pentru că o scădere ponderală moderată (5-10% din greutatea reală) va avea un efect marcat asupra insulinorezistenţei şi scăderii glicemiei. În practică se recomandă o reducere de 500 cal/zi în raport cu aportul caloric teoretic sau un regim de 1500 cal la femeie şi 1500-2000 cal/zi la bărbat. Trebuie să veghem la limitarea alimentelor hipercalorice în special a celor bogate în lipide şi a alcoolului. Un obiectiv ponderal rezonabil este garantul succesului pe termen lung, decât regimuri prea hipocalorice care nu sunt compatibile cu viaţa normală (fig. 17).


Schimbă stilul de viață
Monitorizează glicemia şi adaugă medicație dacă este nevoie
Restrânge caloriile pentru normalizarea greutății
Controlul glicemic
Creşte activitatea fizică
Creşte preocuparea de selecție a alimentelor
Modifică cantitatea de grăsimi ingerată
Respectă orarul meselor
Fig.17. Dietoterapia în diabetul zaharat de tip 2

APORTUL GLUCIDIC

Principii de bază

Astăzi se recomandă ca regimul alimentar al diabeticului să cuprindă în medie 50% din aportul energetic total (55% pentru diabeticii de tip 1 şi 45% pentru diabeticii de tip 2) sub formă de hidrați de carbon astfel că ratia glucidică se aseamănă cu cea a persoanei non diabetice.

Principalele glucide sunt amidonul (pâine, cartofi, orez, paste), fructoza (fructe), lactoza (lapte), zaharoza (zahăr) . Ele produc 4 cal sau 17 kJ/g.

Clasificarea uzuală în glucide sau zaharuri simple cu absorbție rapidă (de obicei proscrise la diabetici) şi complexe, cu absorbție lentă (tolerate) este astăzi depăşită. Se ştie astăzi că glucidele simple pot fi mai mult (glucoza) sau mai puțin (fructoza) hiperglicemiante ; la fel glucidele complexe sunt mai mult (cartofii) sau mai puțin (leguminoasele) hiperglicemiante. Acestei dicotomii în zaharuri simple şi complexe i se substituie astăzi un concept integrant al conținutului în glucide al alimentului, efectului hiperglicemiant al glucidului *per se* şi interferențelor alimentare non glucidice.

Conținutul în glucide a' alimentelor

Conținutul în glucide al alimentelor este variabil (tabel 15). Noțiunea de "echivalent glucidic" a fost utilizată pentru a simplifica aplicarea practică a acestei variabilități. O "echivalență" este o rație alimentară aducând o cantitate identică de

glucide (10 sau 20 g) din diferite tipuri de glucide (făinoase, fructe, lactate). Acest sistem permite pacientului o "suplețe" a regimului prin conversia unei surse de hidrați de carbon cu alta. El este astăzi aproape abandonat după ce s-a stabilit că efectul asupra licemiei al diferiților hidrați de carbon administrați în cantități identice este foarte diferit.

Conținutul în principii alimentare al alimentelor Tabel 15

Alimentul	Glucide	Proteine	Lipide
Legume			
Ardei gras	5	1	-
Gogoşari	7	1	-
Cartofi noi	17	1	-
Cartofi vechi	20	1	-
Castraveți	3	1	-
Ceapă verde	4	1	-
Ceapă uscată	10	1	-
Ciuperci	2	5	-
Conopidă	2	-	-
Dovlecei	3	-	-
Dovlecei (semințe)	5	28	47
Fasole uscată	47	23	2
Fasole verde	5	2	-
Gulii	6	1	-
Ghiveci în bulion	4	1	1
Hrean	20	2	-
Linte uscată	50	25	2
Mazăre verde boabe	15	8	-
Mazăre uscată	53	21	2
Morcovi cruzi	10	1	-
Pâstârnac	15	1	-
Pătrunjel rădăcină	10	1	-
Ridichi roşii	5	1	-
Roşii în bulion	12	4	-
Roşii în suc	5	1	-
Salată verde	3	1	-
Sfeclă roşie	10	1	-
Spanac	2	3	-
Sparanghel	2	1	-
Tocană de legume	5	1	6
Țelină rădăcină	10	1	6
Țelină frunză	2	-	-
Urzici	7	8	-
Usturoi uscat	25	7	-
Varză crudă	5	2	-
Varză acră	3	1	-
Vinete crude	5	1	-

Alimentul	Glucide	Proteine	Lipide
Fructe			
Afine	15	1	-
Ananas	12	-	-
Arahide, alune	19	9	34
Banane	18	1	-
Caise	15	1	-
Castane	70	11	7
Căpşune	8	1	1
Cireşe	10	1	-
Corcoduşe	10	1	-
Curmale	80	2	-
Cacao	40	23	20
Cafea prăjită	4	14	14
Dude	15	1	1
Fragi	10	1	1
Floarea soarelui seminţe	15	15	32
Grapefruit	4	-	-
Grapefruit suc	6	-	-
Gutui	15	-	-
Lămâi suc	8	-	-
Mandarine	10	-	-
Măsline	7	2	35
Mac	19	19	40
Mere	10-15	-	-
Mure	15	1	1
Nuci verzi	4	20	60
Pepene verde	6	-	-
Pepene galben	10	-	-
Pere proaspete	15	1	-
Pere uscate	70	2	-
Piersici	15	1	-
Portocale	10	-	-
Portocale suc	13	-	-
Prune uscate	71	-	-
Renglote	15	-	-
Smochine proaspete	16	-	-
Smochine uscate	58	4	1
Stafide	71	2	1
Struguri	20	1	-
Struguri suc	20	1	-
Vişine	15	1	1
Zmeură	16	1	1

Alimentul	Glucide	Proteine	Lipide
Pâine şi produse din făină			
Arpacaş	72	10	1
Biscuiţi	74	10	10
Făină albă	75	10	1
Făină neagră	70	10	1
Făină de porumb	72	10	1
Fidea fiartă	20	2	-
Griş fiert	20	4	-
Macaroane fierte	20	3	-
Mămăligă	12,5	2	-
Orez fiert	20	3	-
Paste făinoase crude	80	10	2
Pâine albă	54	10	2
Pâine neagră	50	8	1
Pâine graham	50	10	1
Porumb uscat	70	9	-
Porumb fiert	20	3	-
Spaghete fierte	20	3	-
Tăiţei fierţi	20	3	-
Lapte şi derivate			
Brânză de vaci degresată	4	17	1
Brânză telemea de oaie	1	17	20
Brânză telemea de vacă	1	17	17
Brânză topită	-	29	17
Caşcaval	1	20-25	20-30
Frişcă	-	-	40
Iaurt	4	3	2
Lapte de vacă	4	3	2
Lapte acru de vacă	4	3	2
Lapte praf	40	27	24
Smântână	3	3	20
Unt	2	8	80
Urdă	5	18	4
Carne şi preparate din carne			
Carne slabă de vită	-	20	3
Carne slabă de porc	-	20	6
Carne grasă de porc	-	15	35
Carne de miel	-	18	20
Carne slabă de oaie	-	20	6
Carne slabă de găină	-	20	5
Carne grasă de găină	-	19	10
Carne slabă de gîscă	-	18	20
Carne grasă de gîscă	-	16	35
Carne de raţă	-	20	6

Carne de curcă	-	21	15
Carne de iepure	-	22	1
Carne de căprioară	-	20	2
Carne de mistreț	-	22	1
Cârnați	-	14	34
Creier	1	22	13
Ficat	4	20	6
Lebervurst	1	17	24
Limbă	1	16	15
Mușchi țigănesc	-	26	26
Parizer, crenvuști	-	10	27
Pateu de ficat	1	15	23
Plămâni	-	20	-
Rinichi	-	18	5
Salamuri obișnuite	-	17-20	16-26
Salam de Sibiu	-	26	43
Slanină	-	10	74
Șuncă presată	-	18	27
Tobă	-	23	22
Grăsimi			
Ulei de floarea soarelui	-	-	100
Ulei de soia,masline	-	-	100
Margarină	-	-	80
Smântână	3	3	20
Unt	3	8	80
Untură,seu	-	-	100
Ouă			
Ouă de găină	-	7	6
Gălbenus de ou	-	4	6
Albus de ou	-	3	-
Ou de rață	-	7	8
Praf de ou	2	45	70

Indexul glicemic

Jenkins şi col. au demonstrat că efectul hiperglicemiant al diferiților hidrați de carbon administrați în cantități egale este foarte variabil. Astfel cartofii şi pâinea au efecte hiperglicemiante comparabile. Din contra hiperglicemia care urmează unei porții isoglucidice de orez şi de leguminoase este mai mică. Indexul glicemic este utilizat pentru a cuantifica puterea hiperglicemiantă variabilă a unei rații glucidice identice; este definit ca efect hiperglicemiant global al unui aliment şi exprimat în procente dintr-o cantitate isoglucidică de glucoză sau de pâine albă. Schematic alimentele sunt clasate în trei categorii : foarte hiperglicemiante (70-100%) . mediu (50-70%) şi puțin

hiperglicemiante (tabel 16). În practică recomandăm glucide cu un index glicemic scăzut. Este logic însă de a accepta şi o mică cantitate din glucidele "rapide" în cadrul bilanțului caloric prescris.

Exemple de index glicemic (după Jenkins) Tabel 16

	138 Glucoza 126 Mierea 115 Cornflakes
100% Glucoză	**100% Pâine albă**
	Pâine integrală Piure de cartofi 91-99% Muesli Biscuiți
Piure de cartofi Morcovi 80-90% Cornflakes Miere	Cartofi 80-90% Banane Zaharoză
Pâine integrală 70-79% Orez Cartofi	70-79% Chipsuri
Pâine albă Banane 60-69% Muesli Biscuiți Patiserie	Macaroane 60-69% Spaghete fierte 15 min Suc de portocale
Spaghete fierte 5 min 50-59% Chipsuri Zaharoză	Mere, portocale 50-59%Iaurt Înghețată Mazăre uscată
Mazăre uscată 40-49%Portocale Suc de portocale	Spaghete fierte 5 min 40-49%Piersici Lapte
Piersici 30-39%Înghețată Mere Lapte, iaurt	30-39%Fructoză
20-29%Fasole păstăi Fructoză	
10-19% Arahide Soia	10-19% Arahide Soia

Interferențele non-glucidice

Mulți factori de mediu non-glucidici influențează vârfurile de glicemie care urmează după ingestia de glucide: textura (un suc de fructe este mai hiperglicemiant

decât aceiaşi cantitate de glucide din fructul însuşi). modul de preparare (fiert sau crud), conţinutul în grăsimi (întârzie absorbţia) şi nu în ultimul rând conţinutul în fibre.

Fibrele alimentare

Se disting fibre insolubile (celuloza, lignina şi unele hemiceluloze) şi fibre hidrosolubile (pectine, gume şi mucilagii). Fibrele alimentare au următoarele proprietăţi:

- întârzie golirea gastrică. scad hormonii intestinali, formează un gel care "sechestrează" glucoza, modifică timpul de tranzit intestinal, inhibă digestia carbohidraţilor complexi, formează lanţuri scurte de acizi graşi în colon, cresc insulinosensibilitatea. Principala sursă sunt fructele şi legumele uscate. Este recomandat un consum de peste 30 g/zi. Există preparate comerciale care aduc suplimente de fibre

Edulcorantele artificiale

Ele conferă alimentaţiei o savoare suficientă fără să aducă nici o calorie din glucide. Toxicitatea lor este nulă la dozele recomandate. Principalele edulcorante artificiale sunt: zaharina , ciclamatul şi aspartamul.

Produsele existente în magazine "destinate diabeticilor " sunt fără adaos de zahăr (dar nu fără glucide) interesând printr-un aport scăzut al glucidelor şi deci al caloriilor.

Altele sunt "isocalorice" pentru că zaharoza este înlocuită de fructoză sau de sorbitol. Mai sunt băuturile "light" pe bază de edulcorante de sinteză. Ele practic nu aduc calorii şi nu influenţează glicemia.

Cu excepţia băuturilor "light", celelalte produse pentru diabetici sunt extrem de scumpe şi nerecomandate diabeticilor pentru că diabetul răspunde la o alimentaţie echilibrată şi aport glucidic quasinormal.

Aportul lipidic

Procentul de lipide (9cal sau 38 kJ/g) recomandat în regimul diabeticului este de 30-40% din aportul caloric total, în funcţie de tipul de diabet.

Acizii graşi saturaţi (fără duble legături) care cresc nivelul LDL-colesterolului nu trebuie să depăşească 10% din aportul total. Ei se găsesc în principal în carnea grasă, unt, brânzeturi şi ouă care sunt de asemenea şi o sursă importantă de colesterol.

Acizii graşi polinesaturaţi (cu mai multe duble legături) de origine vegetală, reduc nivelul colesterolului total, dar diminuă nivelul HDL colesterolului şi cresc oxidabilitatea LDL. Se recomandă de aceia limitarea lor la 10% din aportul caloric.

Acizii graşi polinesaturaţi, de tipul Ω3, care se găsesc în untura de peşte sunt hipotrigliceridemianţi şi diminuă agregabilitatea plachetară. Sunt disponibili şi în preparate comerciale (Beromegan,Maxepa). Unele studii acreditează idea că acizii graşi Ω3 tind să inhibe secreţia reziduală de insulină.

Acizii graşi mononesaturaţi, care se găsesc în special în uleiul de măsline, cresc nivelul HDL colesterolului fără a avea efectul altor acizi graşi asupra LDL. Este logic ca ei să reprezinte 10-20% din aportul caloric, în special la diabeticii de tip 2 cu hipertrigliceridemie cărora le este interzis un regim hiperglucidic.

Aportul proteic

Consumul de proteine (4cal sau 17kJ/g) al diabeticului este cel al populaţiei generale şi corespunde la 15% din aportul caloric total. Proteine cu valoare biologică mare se găsesc în carne, peşte, lapte şi derivate, în ouă. O restricţie proteică este indicată bolnavilor cu nefropatie diabetică instalată.

Alcoolul

Ingestia de alcool (7 cal sau 29kJ/g) în doze moderate nu are efect asupra glicemiei. El este acceptat la diabetici cu condiţia de a fi inclus în bilanţul caloric, fiindcă fiecare pahar de băutură alcoolică aduce 100-200 cal.

Alcoolul, în afara meselor, în doze importante favorizează hipoglicemii severe la diabeticii trataţi cu insulină şi/sau sulfonilureice. Cei mai afectaţi sunt bolnavii cu maladii cronice de ficat, care au o rezervă mică de glicogen. Metabolismul etanolului duce la depleţie intracelulară de NAD şi inhibiţia ciclului Krebs cu deficienţă energetică (ATP). Alcoolul este de asemenea proscris în cazul activităţii fizice. Alcoolul trebuie să fie limitat în caz de hipertrigliceridemii.

Fracţionarea meselor

Obiectivul este sincronizarea cantităţii de glucide cu cinetica insulinelor administrate pe cale subcutanată, pentru a evita vârfurile hiperglicemice post prandiale şi hipoglicemiile tardive.

Dacă diabeticul este tratat prin două injecţii de insulină/zi mai ales dacă constientizează greu hipoglicemia fracţionarea meselor este necesară. Mesele şi gustările, în număr de 6, sunt atunci la intervale egale de 2-3 ore [mic dejun, gustare (ora 10), prânz, gustare (ora 15), cina, gustare (la culcare)], repartiţia hidraţilor de carbon pe mese fiind câte 10% la fiecare gustare, 20% mic dejun, 30% prânz şi 20% cină.

Dacă pacientul este tratat cu o schemă fiziologică (bazal-bolus) şi/sau se utilizează analogi de insulină (rapid) fracţionarea nu este a priori indispensabilă. Se vor consuma 3 mese principale la intervale cât mai regulate în funcţie de viaţa socială obişnuită. Se recomandă menţinerea unei gustări cu glucide la culcare în cazul unei glicemii < 160 mg/dl.

La diabeticul de tip 2 mesele nu sunt sistematic fracţionate. Cert este că mesele mici sunt mai puţin hiperglicemiante decât mesele importante. Trebuie evitată creşterea raţiei calorice globale.

6.3. Exerciţiul fizic

Beneficii

Tuturor bolnavilor diabetici li se recomandă o activitate fizică regulată.

În diabetul de tip 1 bolnavii sunt de obicei tineri la momentul diagnosticului. Continuarea unei activităţi fizice sau sportive asemănătoare sau chiar superioară celor pe care o făceau înainte de a se îmbolnăvi contribuie la o stare de bine, fizică şi psihică. În practică, dacă pacientul beneficiază de educaţie privitoare la diabet nu i se pot limita activităţile sportive.

În diabetul de tip 2 exerciţiul fizic este un element determinant în strategia tratamentului. El favorizează pierderea în greutate, ameliorează compoziţia corporală şi *per se* creşte sensibilitatea periferică (musculară) la insulină. El contribuie de asemenea la îmbunătăţirea profilului aterogen şi trombotic al bolnavului. În funcţie de context propunem un exerciţiu fizic progresiv, cel puţin de trei ori pe săptămână cu o durată de 20 până la 45 de minute şi cu o intensitate de 50-70% din VO_2 maxim. Se preferă o activitate de tip aerobic, moderată sau prelungită.

Efectul exercițiului fizic în diabetul zaharat de tip 1 Tabel. 17

Insulina	Eliberarea hepatică de glucoză	Utilizarea periferică a glucozei	Hormonii de contrareglare	Glicemia
Adecvat	↓	↑	↓	↓
Inadecvat	↑	↓	↑	↑

Precauții

Indiferent de tipul de diabet activitatea fizică trebuie să fie adaptată la pacient. Dacă este vorba de diabetul de tip 1 exercițiul fizic nu poate fi practicat decât în perioade de bun control metabolic. El este proscris în caz de insulinopenie cu hiperglicemie mai mare de 250 mg/dl și cetoză care favorizează *via* hormonilor de contrareglare, o agravare "paradoxală" a hiperglicemiei și o lipoliză care agravează cetogeneza. Dacă este vorba de diabetul de tip 1 sau 2 cu lungă perioada de evoluție (mai mult de 10 ani) la un pacient de peste 45 ani, este logic de a exclude în prealabil o contraindicație cardiovasculară, în special o coronaropatie silențioasă, mai ales când există alți factori de risc asociați.

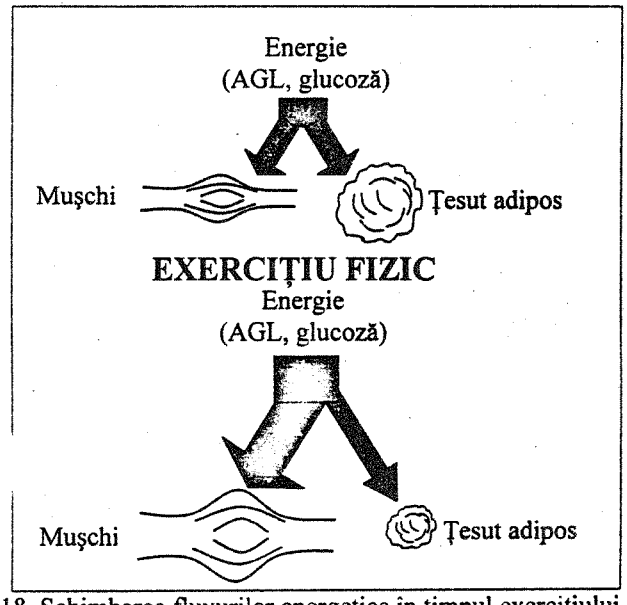


Fig.18. Schimbarea fluxurilor energetice în timpul exercițiului fizic

Examenul picioarelor şi descoperirea unei neuropatii şi/sau a unei arteriopatii este de asemenea un punct important dintr-un bilanț "preexercițiu". Sporturile cu componentă de creştere tensională sunt de obicei evitate la pacienții cu nefropatie. O retinopatie preproliferativă sau proliferativă riscă să se complice cu ocazia unui exercițiu (violent şi anaerob) cu hemoragie vitreană sau cu decolare de retină.

În cazul tratamentului cu insulină şi/sau sulfamide riscul de a induce o hipoglicemie în timpul efortului este major. Este rațiunea pentru care sporturile unde mediul devine un pericol potențial în caz de hipoglicemie sunt proscrise (sărituri în apă, zboruri solitare, paraşutism, etc). Prevenția hipoglicemiei justifică adaptarea dietetică şi/sau terapeutică bazată pe autocontrol glicemic.

7. TRATAMENTUL DIABETULUI DE TIP 1

DIABETUL DE TIP 1 SE TRATEAZĂ CU INSULINĂ.

7.1. Mijloace

Achizițiile din ultimii ani în materie de insulinoterapie au constat din ameliorarea purității biochimice (insuline monopeak și monocomponente) și imunologice (insulinele umane) a preparatelor de insulină. S-a pus la dispoziția diabetologului o largă paletă de insuline cu cinetică diversă, permițând o adaptare la fiecare caz în parte.

Insulinele sunt extrase din pancreasul de porc sau de vită, cel de porc având antigenitate mai mică, dat fiind apropierea structurală cu insulina umană (un singur aminoacid). Insulinele umane au structură identică cu insulina secretată de pancreasul uman și se obțin prin:

- hemisinteză pornind de la insulina porcină;
- biosinteză bacteriană, prin tehnologii de recombinare a ADN-ului.

Această tehnică garantează producerea nelimitată de insulină de înaltă puritate.

Avantajul teoretic al insulinelor umane este slaba antigenitate. In fapt după apariția insulinelor înalt purificate (MC) accidentele și incidentele legate de antigenitatea insulinelor practic au dispărut, adică alergiile localizate sau generalizate, lipodistrofiile și insulinorezistențele în raport cu prezența la titruri înalte a anticorpilor fixatori de insulină.

Se disting mai multe tipuri de insuline. Cele cu acțiune rapidă (Actrapid, Humulin R) se prezintă sub forma unei soluții limpezi. După injecția subcutană efectul hipoglicemniant apare după 15-30 minute, vârful de acțiune este la 2 ore și durata de acțiune este de 4-6 ore. Pe cale intravenoasă insulina rapidă are un efect cvasiinstantaneu și timpul de înjumătățire este de 6 minute. În practică insulina rapidă este aproape indispensabilă în toate schemele de insulinoterapie convenționale sau intensificate. Sunt singurele insuline care pot fi utilizate intravenos și în infuzie subcutană sau peritoneală continuă. Este de asemenea indicată în toate situațiile de decompensare acută a diabetului.

Insulinele cu acțiune întârziată (intermediară și lungă) sunt derivate din insulina nativă, prin adăugarea de protamină sau a unui exces de zinc. Aceasta permite formarea de complexe sau de cristale, a căror resorbție după administrarea subcutană și trecerea în compartimentul vascular este întârziată și se obține un efect retard.

Tabel 18		Debut (h)	Vârf de acțiune (h)	Durata totală (h)
1	**Ins.ultrarapidă**	0,25	0,5-1,5	3-5
2	**Ins. rapidă**	0,25-1	1,5-4	5-8
3	**Ins. intermediară**	0,5-2	3-6	8-14
4	**Ins.lentă**	1,5-3	5-10	14-26
Durata de acțiune este dată de fabricant cu titlu informativ. Ea variază în funcție de multipli factori (doza, locul de injectare, etc) dar și de la un pacient la altul.				

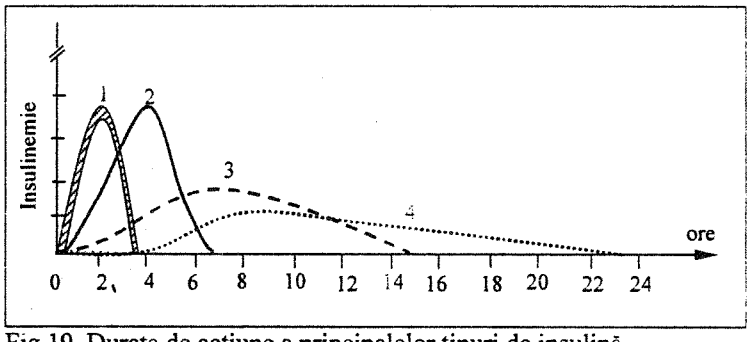


Fig.19. Durata de acțiune a principalelor tipuri de insulină.

Insulinele cu acțiune intermediară sunt în principal insulinele NPH (Neutral Protamin Hagedorn) și insuline zinc. Ele sunt administrate exclusiv pe cale subcutană. Efectul se manifestă 1-2 ore după injecție, apoi se menține în platou și dispare după 10-18 ore. Insulinele NPH sunt mai rapide și cu o durată mai scurtă de acțiune decât insulinele Monotard.

Majoritatea insulinelor cu durată lungă de acțiune sunt insuline-zinc care se administrează numai pe cale subcutană. Efectul apare la 1,5-4 ore după injecție și se menține în platou 8-20 ore înainte de dispariția progresivă spre 24 ore. Unele insuline pot ajunge până la 30 ore.

Insulinele cu acțiune intermediară și lungă nu sunt de obicei utilizate singure ci în asociații cu insuline rapide pentru a acoperi perioada de până la 4 ore de după injectare.

Majoritatea insulinelor cu acțiune bifazică (premixate) asociază în proporție fixă o insulină rapidă în soluție care permite o acțiune inițială imediată și o insulină NPH în suspensie care asigură efectul prelungit. Făcînd să varieze procentajul respectiv de insulină rapidă și NPH se obține o gamă largă de insuline premixate.

Astăzi se dezvoltă analogii de insulină. Analogii "ultrarapizi" sunt insuline obținute prin mutația acizilor aminați din lanțurile de insulină nativă, de exemplu inversând poziția 28 și 29 a lanțului B (insulina Lispro-Humalog). Această manipulare modifică între altele structura electrică a moleculei, ceea ce accelerează disociația structurii hexamerice în monomeri. Rezultă o resorbție subcutanată accelerată, un efect mai rapid și o durată de acțiune redusă (mai puțin de 6 ore). Raportat la insulinele ordinare cu acțiune rapidă, beneficiul Humalogului este de a oferi confortul unei injecții imediat preprandiale, scăderea vârfului hiperglicemic postprandial și reducerea frecvenței hipoglicemiilor la distanță de masă. Aceasta este demonstrat prin scăderea glicemiei postprandiale și scăderea HbA_{1c}.

Tipuri de insulină existente în România **Tabel 19**

	Firma NovoNordisk		**Firma Eli Lilly**	
	Ins. porcine monocomponente	Ins. umane	Ins. porcine monopeak	Ins. umane
Insuline cu acțiune ultrarapidă		Novorapid		Insulina Lispro Humalog
Insuline cu acțiune rapidă (regular solubile)	Actrapid MC	Actrapid HM	Iletin R	Humulin R
Insuline cu acțiune intermediară	Monotard MC	Monotard HM Insulatard HM	Iletin N	Humulin N
Insuline cu acțiune lungă	Lente MC	Ultratard HM	Iletin L	Humulin L
Mixturi % insulină rapidă / NPH				
10/90		Mixtard HM_{10}		Humulin M_1
20/80		Mixtard HM_{20}		Humulin M_2
30/70		Mixtard HM_{30}		Humulin M_3
40/60		Mixtard HM_{40}		Humulin M_4
50/50		Mixtard HM_{50}		Humulin M_5
%25 lispro / 75 suspensie de protamină a insulinei lispro cu acțiune intermediară (NPH)				Humalog Mix_{25}

Insulinele porcine se comercializează numai în flacoane de 10 ml a 40 u/ml.
Analogii de insulină se găsesc numai în "cartușe" de 1,5 și 3 ml - 100 u/ml.
Insulinele umane se găsesc și în fl. de 10 ml a 40 u/ml și cartușe de 1,5 și 3 ml - 100 u/ml.
Stilourile de insulină disponibile sunt Novopen și BD pen cu ace BD Microfine pentru ambele tipuri.

Insulinele administrate pe cale nazală au o slabă biodisponibilitate şi o toleranţă clinică imperfectă fiind doar o alternativă rar utilizată.

Acţiunea insulinei este impusă de diverse variabile cum ar fi: stilul de viaţă, sensibilitatea şi farmacocinetica. Aceasta se schimbă frecvent la pubertate, în sarcină, boli intercurente, obezitate, apariţia insuficienţei renale, etc. De aceea nu există regimuri standard de insulinoterapie, ci prin automonitorizare se optimizează dozajul individual, procesul de adaptare fiind continuu.

7.2. Metode

Insulinoterapie convenţională

Prescrierea unei singure injecţii de insulină pe zi (insuline cu acţiune intermediară sau amestec de insulină rapidă şi lungă) nu se recomandă decât diabeticilor de tip 2 insulinotrataţi, echilibraţi, cu secreţie reziduală de insulină şi/sau care au inabilităţi fizice (de vedere, coordonare) sau limitarea motivaţiei de tratament. Chiar şi în aceste situaţii, acest tip de tratament oferă rar un control glicemic adecvat. El nu-şi găseşte locul în tratamentul diabetului de tip1.

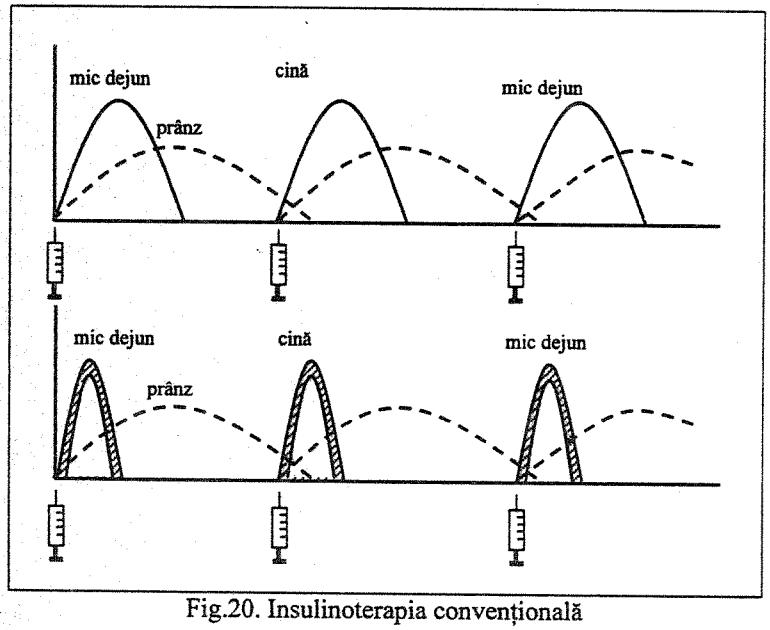


Fig.20. Insulinoterapia convenţională

Două injecţii de insulină pe zi (insuline cu acţiune intermediară sau amestec de insulină rapidă şi intermediară) permit să se menţină obiectivele glicemice la o parte

dintre diabetici. Doza totală de insulină este de 0,6-0,9U/kgcorp/zi. 50-60% din doza totală este administrată dimineața înainte de micul dejun și numai 40-50% înainte de cină. Proporția rapidă-intermediară este în general dimineața de 1/2 și seara de 1/1, poate fi modificată de la o zi la alta în funcție de mai multe elemente cum ar fi alimentația, efortul fizic, etc. Prescripția de două injecții de insuline premixate nu este recomandată la diabeticul de tip 1 tânăr pentru că îi limitează autonomia terapeutică. Se recomandă la pacienți cu capacități fizice, intelectuale și motivaționale limitate.

Schema cu trei injecții (fig. 21)

La persoane cu regim de masă "occidental" la care masa principală este la ora 17,

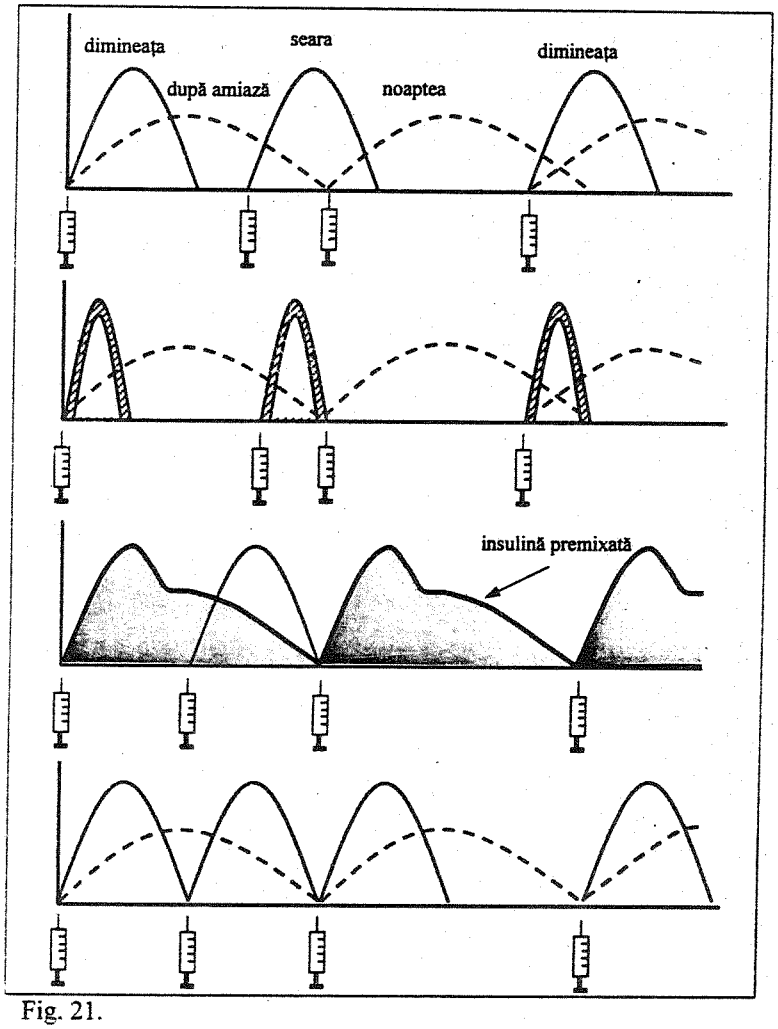


Fig. 21.

se poate administra o injecție cu un amestec de insulină rapidă și intermediară înainte de micul dejun, o insulină rapidă la masa principală și o insulină cu acțiune intermediară la culcare. Această schemă previne fenomenul de zori observat la unii diabetici, dar și hipoglicemia nocturnă și chiar hipoglicemiile de la începutul nopții. În această strategie, adăugarea unei insuline rapide la prânz este uneori necesară dacă intervalul între insulina de dimineață și cea de la masa de seară este prea lung. Se mai poate constitui un model de insulinoterapie cu trei injecții pe zi cu insulină premixată (sau amestec instantaneu de insulină rapidă și intermediară) dimineața și seara asociată cu o insulină rapidă la prânz.

Insulinoterapia intensificată

Insulinoterapia intensificată este tot mai mult propusă de primă intenție la toți diabeticii de tip 1 cu o lungă speranță de viață. De asemenea se recomandă în cadrul eșecului tratamentului convențional. Doza totală de insulină este cuprinsă tot între 0,6-0,9U/kgcorp/zi.

Schema cu multiinjecții

Este o schemă "bazal-prandial"("bazal-bolus") care tinde să mimeze insulinosecreția fiziologică. Se impune injectarea unei insuline retard (intermediare sau lungi) la culcare (în medie 25-50% din doza totală) care acoperă necesarul insulinic de bază și administrarea de insuline rapide în fața fiecărei mese principale (50-65%): dimineața 20-25%, prânz 10-15% și seara 10-20%.

Se mai poate calcula bazalul în funcție de greutatea corporală (0,3 u/kgcorp/zi) și bolusurile prandiale în funcție de cantitatea de hidrați de carbon estimați a fi ingerați (1-1,5 u/10gHC).

Strategia "bazal-prandial" trebuie să ducă la o HbA1c < 7,5%. DCCT a demonstrat eficacitatea acestei scheme în prevenția complicațiilor cronice ale diabetului. Ea permite o mare suplețe a orarului meselor și practicarea sporturilor. Această schemă este rezervată pacienților complianți care acceptă o automonitorizare glicemică riguroasă, indisociabilă de insulinoterapia "intensificată". Hipoglicemia neconștientizată poate fi complicația principală.

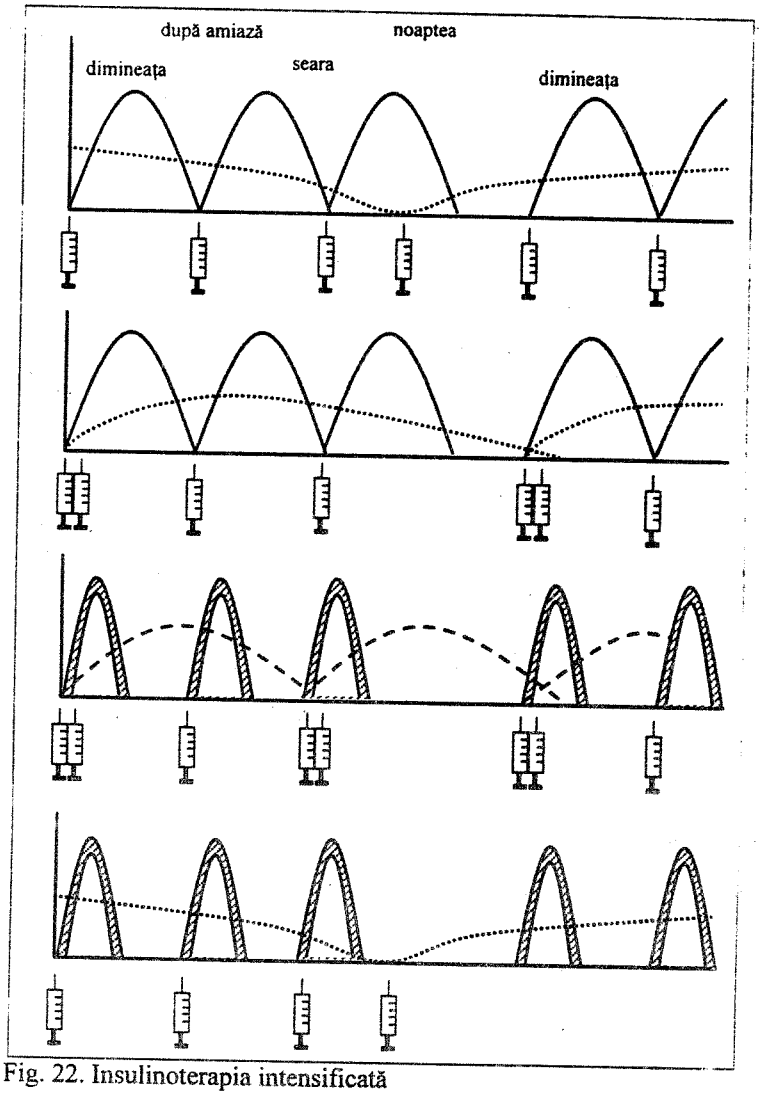


Fig. 22. Insulinoterapia intensificată

La hipoglicemii repetate distribuția dozelor de insulină trebuie modificată.

Pacienții cirotici au de obicei o insulinoinsensibilitate diurnă, dar deficiențe în a menține glicemia noaptea (scade gluconeogeneza). Ei se pot echilibra de multe ori numai cu injecții preprandiale.

Obezii necesită doze mari, dar acestea întreține un cerc vicios prin creșterea apetitului, a greutății și concomitent a insulinorezistenței. De multe ori nu sunt necesare gustările.

Insuficienţa renală induce scăderea dozelor.

În cursul celei de a doua jumătăţi a sarcinii necesarul de insulină creşte (fig. 23).

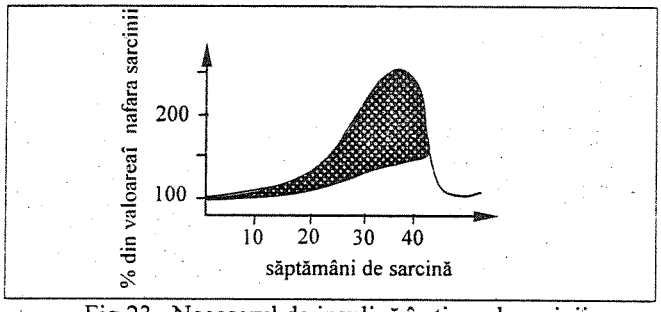


Fig.23. Necesarul de insulină în timpul sarcinii

Scheme pentru bolnavii internaţi

Patru injecţii de insulină rapidă subcutan la interval de 6 ore (câte una înaintea meselor principale şi a patra la ora 1 noaptea) pot fi prescrise pentru câteva zile diabeticului internat şi dezechilibrat sau/şi care se găseşte într-o situaţie de agresiune metabolică. Repartiţia dozelor va fi de ordinul 40% dimineaţa, 20% la prânz, 30% seara şi 10% la 1 noaptea. Alternativa este o pompă permanentă cu perfuzie intravenoasă sau subcutană de insulină pe parcursul a 24 de ore cu adaptarea din oră în oră a dozelor. In acest mod se evaluează cu mai multă precizie şi nevoia de insulină a pacientului.

Schema pentru bolnavul chirurgical

Se recomandă preoperator înlocuirea schemei obişnuite de insulină cu o schemă cu patru injecţii de insulină rapidă subcutană. In ziua intervenţiei şi în perioada postoperatorie imediată când bolnavul stă nemâncat se combină de obicei o perfuzie intravenoasă cu glucoză cu insulinoterapie subcutană 50% din doza preoperatorie repartizată tot în patru injecţii (ora 7, 13, 19, 1). O supraveghere glicemică prin profil (ora 7, 10, 12, 15, 18, 21, 3) permite adaptarea adecvată a dozelor. Perfuzia intravenoasă de insulină cu debit variabil este o alternativă ca şi la diabeticul internat într-un serviciu de medicină internă.

Infuzia subcutană continuă de insulină

Este vorba de un aparat portabil cu debit orar programabil, perfuzând incontinuu printr-un cateter plasat în ţesutul subcutan periombilical o mică cantitate de insulină

rapidă: acesta este debitul de bază care reprezintă în medie 50% din doza totală sau 0,5-1U/ora la adult. In plus pacientul îşi comandă injecţia unui bolus de insulină suplimentară în momentul meselor principale. Această infuzie continuă se apropie de secreţia fiziologică de insulină ameliorând calitatea profilului glicemic a pacientului diabetic instabil prin tratament tradiţional chiar intensificat. Principalele contraindicaţii sunt costurile mai ridicate şi neacceptarea de către pacienţi a automonitorizării intensive. Complicaţia cea mai importantă este infecţia locală sau mersul rapid spre cetoză în caz de probleme tehnice care împiedică ajungerea insulinei în ţesutul subcutan.

Calea intraperitoneală este o alternativă a infuziei subcutane. Ea are avantajul trecerii insulinei în sistemul port şi se raportează ameliorări ale instabilităţii glicemice. Costurile tratamentului sunt însă ridicate.

Transplantul pancreatic şi grefa de insule

Transplantul pancreatic rămâne un tratament de excepţie, în ciuda progreselor remarcabile de tehnică chirurgicală şi de tratament imunodepresor. Transplantul pancreatic este recomandat diabeticilor de tip 1 tineri care trebuie să suporte un transplant renal, transplantarea pancreatică făcându-se în acelaşi timp. Această decizie implică evident concentrarea de echipe multidisciplinare bine antrenate.

Transplantul de insule pancreatice este încă în stadiul experimental tehnica fiind încă limitată de numărul donatorilor.

7.3. Modalităţi practice

Insulina

Gama preparatelor insulinice s-a diversificat foarte mult şi calitatea lor a sporit considerabil. Ele se clasifică după durata de acţiune, sursă şi puritate, concentraţie, formă de prezentare şi firma producătoare. După durata de acţiune sunt cu acţiune scurtă (ultrarapidă şi rapidă) şi cu acţiune întârziată (intermediară şi lungă).

Insulinele sunt condiţionate în flacoane de 10 ml, dozate 100U/ml sau 40U/ml. Pentru injectare pacientul dispune de seringi de plastic de unică folosinţă de 0,5 sau 1m'

gradate în unități de insulină. Seringile cu ac inclus (Microfine) sunt cele mai precise și mai puțin traumatice.

Insulinele disponibile pentru stilourile de injectare, sunt prezentate în cutii de 5 "cartușe" de 1,5 sau 3 ml (concentrație unică 100U/ml). Principalele stilouri de injectare sunt NovoPen si BD-Pen. Toate aparatele sunt prevăzute la o extremiatate cu un ac detașabil. Funcționarea este simplă: după preselecția dozei de injectat, de obicei prin rotarea unei extremități (prin trepte din unitate în unitate) injectarea propiu-zisă se efectuează prin apăsarea unui buton. Stilourile de insulină care evită manipulări laborioase sunt utilizate cu prioritate în insulinoterapia "bazal-prandial" sau pentru insulinele premixate.

Insulina trebuie să fie conservată la întuneric și de preferință între 2-10 ^{0}C. Ea nu trebuie să fie congelată, nici expusă la temperaturi foarte ridicate pentru că activitatea sa biologică va fi alterată.

Tehnica și locurile de injectare

Este recomandat de a injecta insulina perpendicular pe planul pielii, ridicând un pliu grăsos între două degete. Insulina trebuie injectată în țesutul subcutan profund.

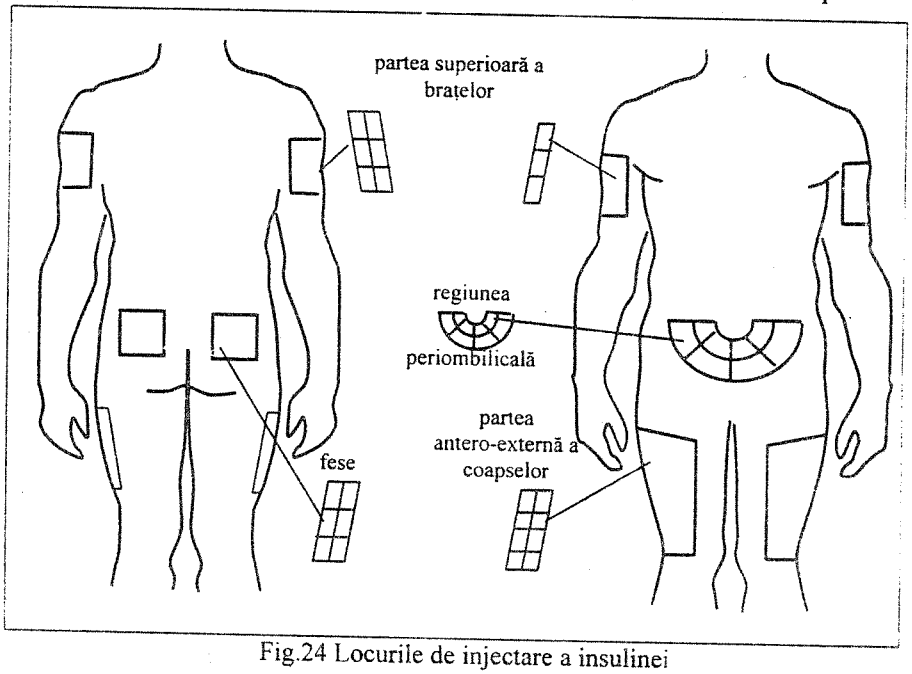


Fig.24 Locurile de injectare a insulinei

Locul de injectare influențează viteza resorbției insulinei: cele mai rapide sunt injecțiile în abdomen, intermediare în braț și cele mai lente în coapsă. Este important de a rota zonele de injecție, după principiul un loc pentru fiecare masă. Rotarea zilnică a locurilor de injecție evită lipodistrofia. Insulina rapidă se injectează de preferat în abdomen iar cele cu acțiune prelungită la nivelul brațelor sau coapselor. Fluxul sanguin local influențează viteza absorbției insulinei: exercițiul fizic în teritoriul de injecție grăbește absorbția în timp ce vasoconstricția o diminuează.

În practică pentru o glicemie în jur de 100 mg/dl injecția se face cu 20-30 minute înainte de masă. În caz de glicemie mai joasă se recomandă injectarea insulinei imediat înainte de masă pentru a preveni hipoglicemia pre sau postprandială. În caz de gastropareză injecția de insulina este de obicei postprandială.

Cum adaptăm dozele de insulină

Adaptarea de către pacientul însuși a dozelor de insulină în funcție de glicemie, de alimentație și activitatea fizică este un obiectiv al educației și autocontrolului și într-un mare număr de cazuri premisa unui bun echilibru al diabetului.

7.4. Efecte secundare

Anticorpii antiinsulina

Insulinele chiar și cele mai purificate rămân imunogene. Totuși reacțiile alergice locale și generale au devenit foarte rare. Insulinele induc formarea de anticorpi al căror rol fiziopatologic rămâne de discutat. Nivele moderate pot juca rolul de "rezervor" modificînd cinetica de acțiune a insulinei rapide, cu hipoglicemie prin "eliberare" insulinică. In concentrații mari anticorpii pot provoca un grad de insulinorezistență de obicei fără semnificație clinică.

Lipodistrofia

Lipodistrofiile sunt deformații ale țesutului adipos subcutan. Lipodistrofiile atrofice sunt tot mai rare la insulinele înalt purificate. Din contra lipodistrofiile hipertrofice rămân frecvente. Este vorba de o "creștere" grăsoasă, formare de "bose" ale țesutului subcutan, vizibile sau palpabile. Ele sunt legate de efectul lipogenic, repetarea injectării insulinei în același loc, posibilă prin caracterul indolor al injecției. Lipodistrofiile sunt responsabile de o ineficacitate parțială (prin degradare locală și a

unei mai scăzute resorbții a insulinei). Nu se știe dacă antigenitatea insulinei contribuie la lipodistrofia locurilor de injectare sau aceasta reflectă factorul de creștere și proprietățile anabolice ale insulinei.

Hipoglicemiile (se discută la capitolul 9)

7.5. Remisia

Remisia temporară ("luna de miere") este caracterizată, după începerea tratamentului diabetului de tip 1, printr-o diminuare importantă până la lipsa necesarului de insulină exogenă, cu menținerea unei normoglicemii. Ea survine în 30-70% din cazurile de diabet de tip 1 când acesta debutează tipic, după câteva săptămâni de tratament și durează câteva săptămâni până la câteva luni. Se discută de o remisie totală dacă se menține normoglicemia fără insulinoterapie sau remisie parțială când normoglicemia se menține cu doze mici inferioare a 50% din doza necesară echilibrării inițiale. Remisia este legată de ameliorarea insulinosecreției, demonstrată prin cvasinormalizarea nivelului plasmatic al C-peptidului și printr-o ameliorare a insulinosensibilității. O insulinoterapie precoce și agresivă în scopul normalizării profilului glicemic crește frecvența, importanța și durata remisiei.

Se admite că menținerea unei secreții reziduale endogene de insulină pe o perioadă lungă de timp facilitează tratamentul insulinic și contribuie la un bun control glicemic.

7.6. Imunoterapia

Ciclosporina a fost medicamentul cel mai utilizat în cadrul unor studii terapeutice ale diabetului de tip 1. Se poate conclude că acest tratament nu a dat rezultate inducând doar remisii temporare. Sunt astăzi în studiu alte imunointervenții preventive (în stadiul de prediabet) cum ar fi insulinoterapia profilactică (pe cale subcutană sau orală). Acest tip de "vaccinare" induce o toleranță imunitară. Nicotinamida, punând în joc mecanisme antioxidante face azi obiectul unor studii clinice multicentrice.

8. TRATAMENTUL DIABETULUI DE TIP 2

Tratamentul medicamentos în diabetul zaharat de tip 2 este impus de evoluţia bolii (durată şi severitate) - fig. 25.

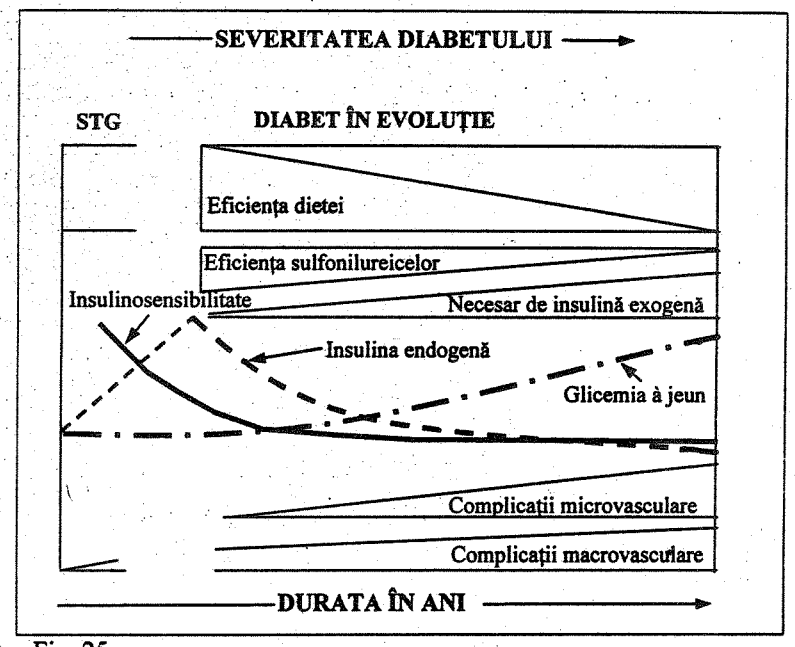


Fig. 25.

Diabetul de tip 2 apare în majoritatea cazurilor la persoane supraponderale sau obeze, de aceea regimul alimentar combinat cu creşterea activităţii fizice, ducând la o pierdere ponderală, joacă rolul principal în strategia tratamentului. Sfaturile igieno-dietetice sunt de multe ori suficiente pentru ca să normalizeze glicemia. In toate cazurile ele condiţionează succesul medicaţiei antidiabetice orale. Există astăzi trei grupe de medicamente orale antihiperglicemiante:

- medicamente care stimulează secreţia de insulină - sulfonil ureicele şi repaglinida;
- medicamente care scad insulinorezistenţa (cresc insulinosensibilitatea) - biguanide şi glitazone;
- medicamente care interferă cu absorţia glucidelor - inhibitori de α glicozidază, gume, etc.

Diabetul zaharat de tip 2 are un caracter evolutiv dat de accentuarea progresivă a insulinorezistenței și scăderea continuă a capacității secretorii a celulelor β. La aceasta se adaugă comorbiditățile (hipertensiunea arterială, dislipidemia, obezitatea) care pot conduce la multiple complicații. Fiind un complex multimorbid diabetul zaharat trebuie "multitratat". În funcție de etapa evolutivă a bolii tratamentul este în trepte de la monoterapie la medicație orală asociată (fig. 26).

Eșecul administrării lor izolate sau combinate constituie indicația principală de insulinoterapie în diabetul de tip 2.

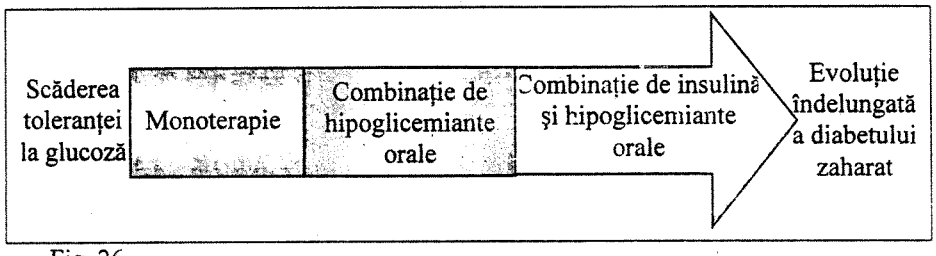

Scăderea toleranței la glucoză
Monoterapie
Combinație de hipoglicemiante orale
Combinație de insulină și hipoglicemiante orale
Evoluție îndelungată a diabetului zaharat

Fig. 26

Rapel fiziologic

Celula β pancreatică excitabilă electric, prin diferite tipuri de canale ionice și schimburi metabolice celulare controlează potențialul membranar. Glucoza intră în celula beta prin difuziune facilitată. Este rapid metabolizată prin glicoliză și piruvatul format este în parte oxidat la nivelul mitocondriilor. Creșterea raportului ATP/ADP antrenează închiderea canalelor K^+ (K^+-ATP). Depolarizarea, care urmează închiderii canalelor K^+-ATP, provoacă deschiderea intermitentă a canalelor Ca^{2+}, dependente de voltaj. Un influx de Ca^{2+}, apărut periodic, antrenează oscilații ale concentrației citoplasmatice de Ca^{2+} și această creștere constituie semnalul declanșator de migrare a granulelor secretorii de insulină și extruzia lor prin exocitoză. Este probabil ca oscilațiile secreției insulinei să fie la originea "pulsatilității" insulinei plasmatice. Nu pierdem din vedere că și alți mesageri intracelulari contribuie la modularea debitului secretor.

Numeroși agenți farmacologici sunt susceptibili de a inhiba activitatea canalelor K^+-ATP a celulei beta pancreatice (sulfonilureicele).

Droguri prezentând proprietăţi vasodilatatoare (diazoxid, minoxidil) interacţionează cu canalele de K^+ deschizându-le. Aceasta provoacă o hiperpolarizare membranară, reducerea intrărilor de Ca^{2+} şi inhibiţia procesului secretor de insulină (se pot folosi în tratamentul hipoglicemiilor).

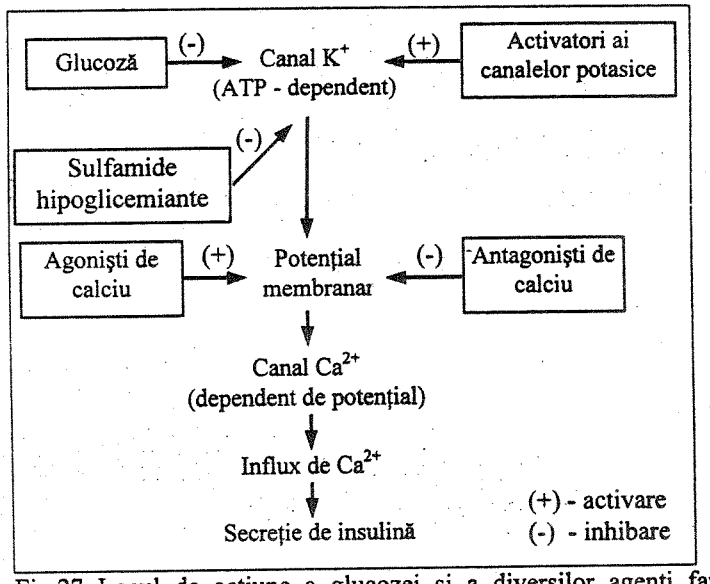


Fig.27 Locul de acţiune a glucozei şi a diverşilor agenţi farmacologici în cascada evenimentelor ionice implicate în procesul insulinosecretor

8.1. Sulfamidele hipoglicemiante

Structura

Sulfamidele hipoglicemiante (sulfonilureice) se caracterizează prin formula generală R1-SO2-NH-CO-NH-R2 unde radicalul R1 şi R2 diferă de la un medicament la altul. Sunt sulfonilureice de prima generaţie, eficace în doze de ordinul gramelor şi de a doua generaţie active în doze de miligrame. Unele sulfonilureice, cum ar fi gliclazida (diaprel), par a creşte mai specific prima fază a insulinosecreţiei. Sulfamidele hipoglicemiante diferă prin timpul de înjumătăţire plasmatic şi durata de acţiune. Ele sunt metabolizate prin ficat (metaboliţi activi sau inactivi) şi eliminate prin rinichi şi/sau cai biliare. Gliquidona şi repaglinida au o slabă eliminare renală.

Tabel 20

Sulfamida hipoglicemiantă	Denumiri comerciale	T 1/2 (ore)	Durata de acţiune	Doza zilnică (mg)	Eliminare urinară	Risc hipo
Sulfonilureice din generaţia I						
Tolbutamida	Orinaze	7	6-10	500-3000	100	+++
Clorpropamida	Diabinese	35	24-72	100-500	90-95	++++
Sulfonilureice din generaţia II						
Glibenclamida	Maninil, Daonil Euglucon	5	12-16	2,5-15	50	++++
Glipizida	Minidiab Glucotrol	6	12-14	2,5-40	70	+
Gliclazida	Diamicron Diaprel, Predian	10	6-12	40-240	60-70	+
Gliquidona	Glurenorm	2	5-7	15-90	5	+
Glimepirida	Amaryl	7	10-12	3-6	80	+

Mod de acţiune

Sulfamidele hipoglicemiante stimulează secreţia de insulină din celulele β pancreatice ale insulelor Langerhans. Ele sunt inutile în cazul absenţei secreţiei endogene reziduale. Ele acţionează asupra celulei β prin receptorul numit "SUR" scăzând permeabilitatea potasiului în canalele ATP sensibile, independent de orice modificare a metabolismului intracelular. Acumularea intracelulară de potasiu antrenează depolarizarea membranară, care activează canalele calcice dependente de voltaj. Influxul de calciu în celulă şi creşterea calciului liber intracitoplasmatic iniţiază riposta secretorie prin activarea exocitozei granulelor de insulină preformate. Activitatea pe termen lung a sulfonilureicelor depinde de efectele extrapancreatice cum ar fi diminuarea clearence-ului hepatic al insulinei şi/sau ameliorarea legării insulinei de receptori (creşterea insulinosensibilităţii).

Efecte indezirabile

Interferenţe medicamentoase

Sulfonilureicele sunt transportate în plasmă de către proteine. Deplasarea lor de pe proteine prin alt medicament (salicilaţi, alte sulfamide non-hipoglicemiante, anticoagulante cumarinice, fibraţi) amplifică acţiunea hipoglicemiantă. Este util de menţionat că inhibitorii enzimei de conversie sunt susceptibili de a favoriza creşterea sensibilităţii la insulină şi de a potenţa efectul sulfonilureicelor. Pe de altă parte

hiperglicemia *per se* diminuă absorbţia sulfonilureicelor probabil prin întârzierea golirii gastrice.

Efecte secundare

Efectul secundar principal al sulfonilureicelor este hipoglicemia care este severă, prelungită şi recurentă. Hipoglicemiile date de sulfonilureice sunt puţin sensibile la glucagon. La subiecţii în vârstă coma hipoglicemică are mai mare gravitate nu numai datorită pericolului morţii ci şi prin antrenarea sechelelor miocardice şi vasculare cerebrale. Riscul este mai ridicat pentru sulfonilureice cu lungă durată de acţiune (Clorpropamida, Glibenclamida) mai ales la persoanele în vârstă, sau cu insuficienţă hepatică sau renală. Hipoglicemia este favorizată de creşterea prea rapidă a dozelor, alimentaţia care nu respectă orarul meselor, activitate fizică suplimentară şi/sau ingerarea de alcool mai ales pe nemâncate. Insuficienţa hepatică şi/sau renală expune de asemenea la supradozaj. Ea constituie deci o contraindicaţie de utilizare a sulfamidelor în funcţie de metabolismul lor specific. Tratamentul cu sulfonilureice se însoţeşte de obicei de o creştere ponderală. Au fost semnalate rare cazuri de reacţii alergice, hepatită colestatică şi agranulocitoză. La unii pacienţi genetic predispuşi (MODY) şi trataţi cu clorpropamidă ingestia de alcool provoacă un flush facial legat de acumularea de acetaldehidă. Clorpropamida induce de asemenea o hiponatremie de diluţie. Sulfonilureicele sunt proscrise în caz de sarcină.

Indicaţii

Sulfamidele hipoglicemiante sunt indicate în diabetul de tip 2 după eşecul măsurilor igieno-dietetice. Ele sunt utilizate de primă intenţie la diabeticii cu greutate normală sau cu suprapondere moderată. Alegerea sulfamidei hipoglicemiante este dictată de timpul de înjumătăţire şi durata de acţiune. De obicei se prescrie la început o doză slabă de sulfonilureice din generaţia a doua şi se creşte progresiv doza în 1-2 săptămâni. Asocierea a două sulfamide hipoglicemiante este inutilă. Escaladarea posologică odată obţinut efectul sau atinsă doza maximă este periculoasă. Tratamentul cu sulfonilureice se întrerupe în cazul întreruperii temporare a alimentaţiei şi eventual în cazul exerciţiilor fizice.

8.2. Repaglinida

Repaglinida este un derivat al acidului benzoic, reprezentantul unei noi clase de secretagoge cu durată scurtă de acțiune. Acționează, ca și alți analogi de meglitidină asupra insulelor, prin închiderea canalelor K^+-ATP. Preparatul Novo-Norm s-a dovedit un agent insulinotrop eficient.

8.3. Biguanidele

Structura

Galega Officinalis a fost utilizată în Evul mediu pentru tratamentul diabetului. Principiul său activ este guanidina a cărei activitate hipoglicemiantă a fost demonstrată. Metforminul, derivat de guanidină, este singurul biguanid disponibil după retragerea fenforminului. Prescrierea sa în monoterapie la diabeticul de tip 2 obez, controlat anterior prin dietă, reduce glicemia în medie cu 20%.

Mod de acțiune

Efectul biguanidelor este multifactorial. In principal diminuă rezistența periferică la insulină frânând producția hepatică de glucoză (inhibă neoglucogeneza) și pe de altă parte favorizând captarea de glucoză de către mușchi stimulând glicoliza anaerobă. Biguanidele nu au nici un efect asupra secreției de insulină de către celula β. Metforminul este eliminat pe cale renală.

Efecte indezirabile

Efectul secundar digestiv este anorexia care poate antrena o slăbire moderată, gustul metalic, greturile și vărsăturile, durerile abdominale și uneori diaree. Aceste simptome sunt de obicei tranzitorii. Ele sunt atenuate dacă se începe tratamentul cu doze mici ingerate în timpul sau la sfârșitul meselor. Acidoza lactică este o situație metabolică gravă și rară rezultând pe de o parte din creșterea producției periferice de acid lactic și pe de altă parte de inhibiția neoglucogenezei hepatice. Prezenta unei insuficiențe hepatice și/sau renale crește considerabil riscul ca și alte situații care cresc producția (hipoxie, insuficiență respiratorie și/sau cardiacă) sau reduc utilizarea (alcool) acidului lactic. Biguanidele sunt proscrise în caz de sarcină.

Indicații

Biguanidele sunt indicate la diabeticii de tip 2 obezi după eşecul regimului igieno-dietetic. În monoterapie riscul de hipoglicemie este nul. Prescrierea medicamentului este contraindicată în toate circumstanțele care favorizează acidoza lactică în special insuficiență renală. Utilizarea Metforminului trebuie să fie întreruptă 48-72 ore înaintea oricărui examen susceptibil de a antrena acidoză lactică cum ar fi utilizarea unui produs de contrast iodat sau o anestezie generală. Existența de dureri şi crampe musculare în timpul tratamentului este un eventual semn de hiperlactatemie.

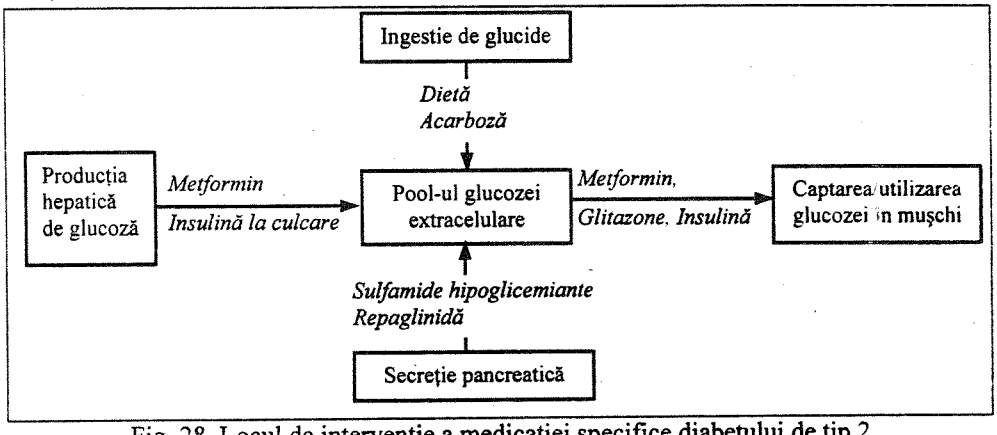


Fig. 28. Locul de intervenție a medicației specifice diabetului de tip 2

8.4. Inhibitorii de alfa-glucozidaza

Inhibitorii de α-glucozidaza intestinala (acarboza) sunt de utilizare recenta. Majoritatea glucidelor alimentare, constituite din oligo si polizaharide, suportă înainte de a fi absorbite acțiunea glucozidazelor conținute în salivă, în sucul pancreatic şi în marginea în perie a enterocitelor pentru a forma monozaharide. Acarboza, un tetrapolizaharid de origine microbiană, inhibă de maniera competitivă amilaza şi maltaza intestinală. Ingestia de acarboză înainte de masa (50-100mg) atenuează vârful glicemic postprandial "etalând" resorbția glucidelor. Acest medicament este mai puțin de 2% resorbit putând fi astfel prescris atât la diabeticul de tip 1 cât şi de tip 2. El nu antrenează inconveniente în afara tulburărilor digestive, cum ar fi flatulența, legată de fermentarea glucidelor nedigerate prin flora bacteriană a colonului. În prezența acestui inhibitor hipoglicemiile trebuiesc tratate numai cu glucoză, sucroza fiind rău absorbită.

8.5. Eşecul secundar al antidiabeticilor orale

Definitie.

Eşecul secundar al antidiabeticele orale este definit printr-o glicemie cronică superioară obiectivelor fixate, la un pacient tratat cu o dietă bine urmărită, combinată cu biguanide sau sulfamide utilizate la doza maximă şi în afara oricărui factor intercurent care ar favoriza o decompensare a diabetului. Acest eşec este dat de epuizarea progresivă a secreţiei de insulină de către celulele β, în cadrul evoluţiei diabetului de tip 2. Acest pacient devine insulinonecesitant (scade peptidul C). Diagnosticul (dificil) al acestei entităţi fiziopatologice- relevat empiric pentru ca nu există markeri absoluţi- este bazat pe un număr de elemente clinice (slăbire, poliurie, polidipsie) şi biologice (cetonurie). Este totdeauna recomandat de a exclude pacienţii cu diabet de tip 1 (LADA). Efectul farmacoterapic al medicaţiei în diabetul zaharat de tip 2 este figurat în tabelul 21.

Efecte primare farmacoterapice ale medicaţiei în DZ 2 (după H.E. Lebovitz) Tabel 21

Diabet zaharat tip 2	Absorbţia CH	Secretori insulinici	PHG*	Acţiunea insulinei	Glicemia	
					Bazală	Post-prandială
Acarboza	+++	0	+	0	+	+++
SU	0	+++	+++	+++	+++	0
Repaglinida	0	+++	++	+++	++	++
Metformin	±	0	+++	+	+++	+
Troglitazona	0	0	+	+++	++	++
Insulina Lispro	0	0	+	+++	+	+++
Insulina intermediară la culcare	0	0	++	+	+++	+

* PHG - producţie hepatică de glucoză

8.6. Scheme de tratament

Asociaţii antidiabetice orale

Combinaţia sulfamide hipoglicemiante-metformin asociază două medicamente unul insulino-stimulant şi altul insulino-sensibilizant. Aceasta strategie cu o atentă monitorizare glicemică reuşeşte o remarcabilă sinergie antihiperglicemiantă, care alături de masuri igieno-dietetice, permite, adesea de a întârzia (a evita) insulinoterapia. Alte asociaţii [sulfamide hipoglicemiante-acarboză, metformin-acarboză sau sulfamide

hipoglicemiante-metformin-acarboză] mai mult sau mai puțin validate se pot dovedi utile în cazuri particulare (tabel 22).

Rațiuni de aplicare a terapiei combinate în diabetul zaharat 2 Tabel 22

▫ Transpunerea în practică a rezultatelor științifice.
▫ Îmbunătățirea metabolismului prin combinație de droguri cu mecanisme diferite de acțiune.
▫ Reducerea efectelor secundare prin dozaj submaximal.
▫ Începerea terapiei combinate în acord cu "consensurile" terapeutice.
▫ Prescrierea medicamentelor individualizat.

Terapia asociată apare firească după 4-5 ani de monoterapie. Medicamentul inițial se va păstra la doze maxime iar cel nou adăugat se va începe cu doze mici, crescute ulterior în trepte.

Insulinoterapia intensiva tranzitorie (iterativa)

O insulinoterapie intensivă pe cale intravenoasă de scurtă durată (2-3 zile) sau prin infuzie subcutanată de lungă durată sau chiar regimuri de insulină subcutan cu multe injecții (10-20 zile) a fost propusă în cadrul tentativelor de remisie a insulinorezistenței. Datorită unui echilibru metabolic perfect și a unei bune stăpâniri a fenomenului de glucotoxicitate, acest tratament (care se poate repeta în mai multe reprize) permite, de asemenea, o diminuare a insulinorezistenței și o stimulare a insulinosecreției. Se poate conta pe revenirea eficacității antidiabeticilor orale la care bolnavul devenise "rezistent".

Insulinoterapia în diabetul de tip 2

a. Când?

Insulinoterapia este cerută la diabeticul de tip 2 de situații de urgență (temporar, tranzitoriu) sau de situații cronice (permanent). Principalele indicații ale insulinoterapiei acute (adesea tranzitorii) sunt ilustrate în tabel.

O indicație importanta a insulinoterapiei este existența contraindicațiilor medicației orale.

Se poate face precizarea că unii pacienți sunt insulinotratați (prin contraindicații ale medicației orale sau pentru un bun control, complicații evolutive etc.) și alții devin insulinonecesitanți.

Indicațiile insulinoterapiei în diabetul zaharat de tip 2 Tabel 23

Insulinoterapie temporară

- Sarcină
- Pentru echilibrare
- În caz de stress:
  - infecțios (infecții severe, picior diabetic infectat);
  - chirurgical (marea chirurgie);
  - legat de macroangiopatie (AVC, IM).
- Alte situații cu risc de evoluție spre hiperosmolaritate sau cetoacidoză
- Corticoterapie

Insulinoterapia definitivă

- Pentru control (în caz de eșec al asociației dietă – metformin + sulfonilureice
- În caz de contraindicații a medicației orale
  - insuficiență hepatică și renală;
  - insuficiență cardiacă și respiratorie severă.
- În caz de complicații cronice evolutive
- În caz de evoluție spre un diabet insulinodeficient
- LADA (10%)

Primii au secreție endogenă de insulină suficientă pe când ultimii au peptidul C spontan și stimulat < 0,3 pmol/l.

b. Cum?

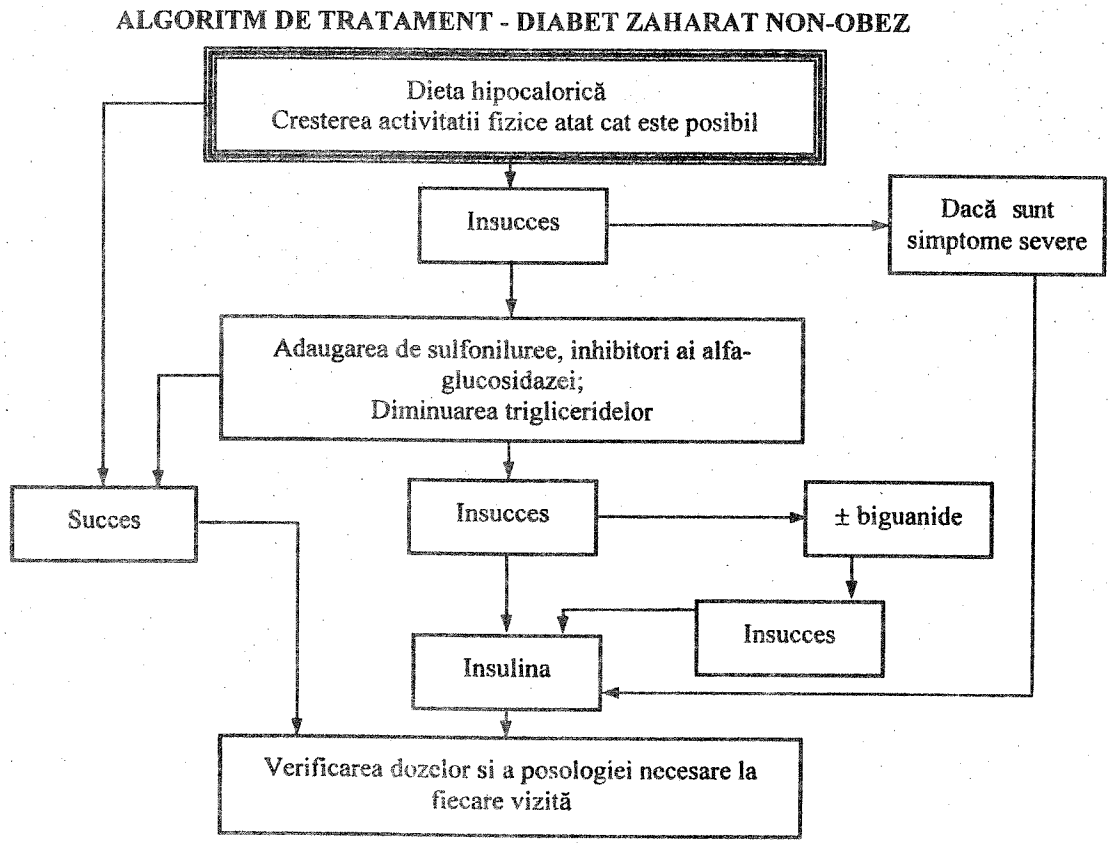
Tratament mixt.

Acest tratament asociază principalele clase de antidiabetice orale cu insulina [metformin-insulina, sulfamide hipoglicemiante-insulina]. Această strategie este destinată exclusiv diabetului de tip 2, care are rezerva insulinica suficientă. Insulina administrată într-o priză, la culcare scade producția hepatică nocturnă de glucoză.

Decizia instituirii terapiei mixte aparține specialiștilor care constată ineficiența terapiei asociate prin progresia inexorabilă a mecanismelor diabetogene.

Algoritmii de tratament aplicați diferă la diabeticul obez și non obez (fig. 29, 30).

Fig. 29


ALGORITM DE TRATAMENT - DIABET ZAHARAT NON-OBEZ
Dieta hipocalorică
Cresterea activitatii fizice atat cat este posibil
Insucces
Dacă sunt simptome severe
Adaugarea de sulfoniluree, inhibitori ai alfa-glucosidazei;
Diminuarea trigliceridelor
Succes
Insucces
± biguanide
Insucces
Insulina
Verificarea dozelor si a posologiei necesare la fiecare vizită

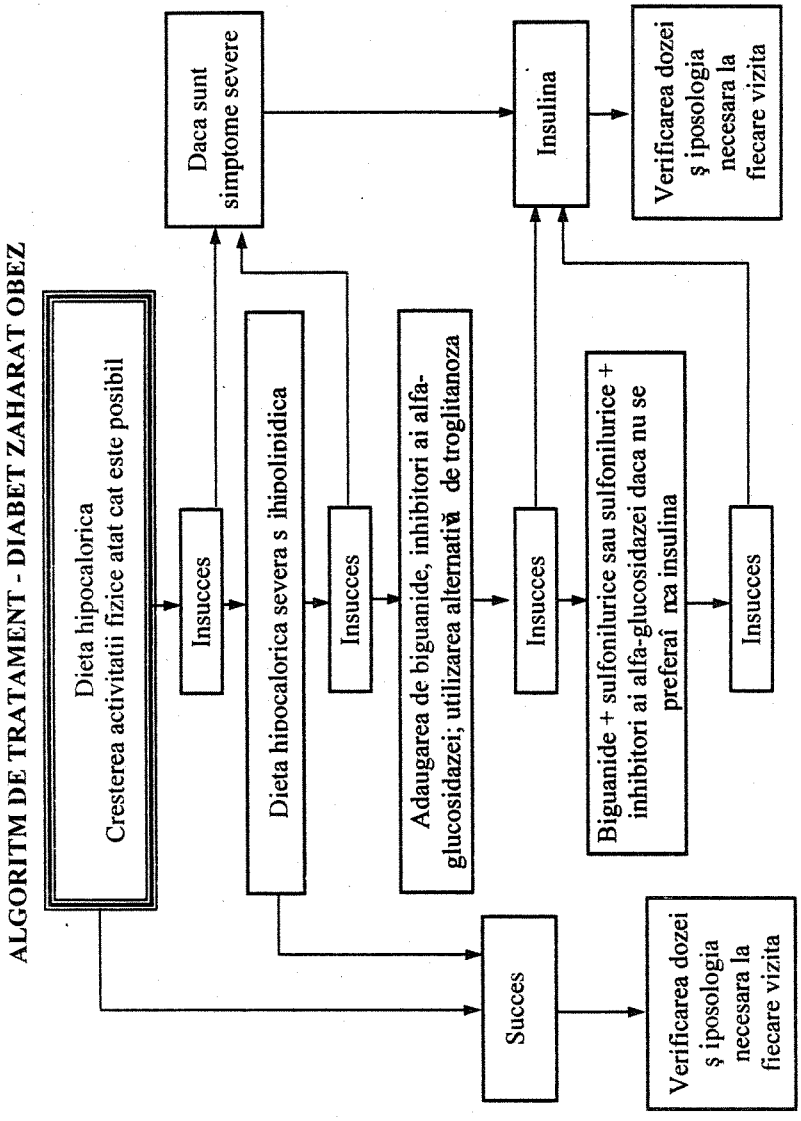

ALGORITM DE TRATAMENT - DIABET ZAHARAT OBEZ
Dieta hipocalorica
Cresterea activitatii fizice atat cat este posibil
Insucces
Daca sunt simptome severe
Insulina
Verificarea dozei şi iposologia necesara la fiecare vizita
Dieta hipocalorica severa s ihipolipidica
Insucces
Adaugarea de biguanide, inhibitori ai alfa-glucosidazei; utilizarea alternativă de troglitanoza
Insucces
Biguanide + sulfonilurice sau sulfonilurice + inhibitori ai alfa-glucosidazei daca nu se preferaî nca insulina
Insucces
Succes
Verificarea dozei şi iposologia necesara la fiecare vizita

Fig. 30

Insulinoterapia "convenţională"

În caz de eşec al tratamentului mixt cu o injecţie sunt aplicabile principalele scheme de insulinoterapie convenţională. Majoritatea pacienţilor pot fi trataţi cu succes prin scheme cu 2 injecţii/zi. O insulină premixată 30/70 este de obicei o bună alegere. Dozele de pornire sunt de 0,25 U/kg corp/zi, dacă glicemia depăşeşte 160-200 mg/dl. Ea creste în paliere de 2-4 U/zi sau eventual este readaptată (altă proporţie a mixturii) în funcţie de profilul glicemic. 60% din doza zilnică se administrează dimineaţa (înainte de micul dejun) si 40% seara (înainte de cină).

O schema intensificată (bazal/prandial) este rar aplicată la tipul 2 de diabet.

Diabeticii de tip 2 pot fi clasificaţi în categorii de severitate (tabel 24).

Subclasificarea tipului 2: categorii de severitate *vs.* terapie (după J. Skyler) Tabel 24

CATEGORII ALE SEVERITĂŢII	GLICEMIE PLASMATICĂ BAZALĂ mg/dl (mmol/l)	GLICEMIA +5H POST-P	TERAPIA
DE GRANIŢĂ	<140 (< 7.8)	Revine la nivel bazal*	• Niciodată IT
MODERATĂ	140-250 (< 7.8-13.9)	Revine la nivel bazal*	• IT bazală: •I.Intermediară la culcare •I. Ultralente
SEVERĂ	> 250 (> 13.9)	Revine la nivel bazal*	• IT diurnă-nocturnă •2xI.Intermediară •Ultralente •IT intensificată cu I Regular sau Lispro
FOARTE SEVERĂ	>250-300 (> 13.9-16.7)	Nu revine la nivel bazal*	• IT asemănătoare cu DZ tip 1

Insulinoterapia nu trebuie prescrisă în caz de :

- hiperglicemie prin necomplianta la tratamentul dietetic si oral;
- hiperglicemie la doze insuficiente de antidiabetice orale (fără contraindicaţii);
- la pacienţi cu insulinemie à jeun şi post prandială crescută.

Tratamentul convenţional combinat.

Asocierea unei insulinoterapii convenţionale cu metformin este frecvent aplicată. Biguanidele ca medicamente antihiperglicemiante reduc efectele adverse ale

insulinoterapiei în diabetul zaharat de tip 2 obez, scad senzația de foame, scad dozele de insulină și deci hiperinsulinismul, scad riscul hipoglicemic și riscul de îngrășare. Biguanidele accentuează efectele pozitive ale insulinei, îmbunătățesc profilul lipidic și reduc riscul aterogen, îmbunătățesc controlul metabolic, scad glicozilarea enzimatică și neenzimatică a proteinelor și lipoproteinelor.

8.7. Schema pacientului chirurgical

Aceasta depinde de tratamentul anterior.

Dacă pacientul este anterior tratat cu doze mici de sulfamide hipoglicemiante si daca glicemia preoperatorie à jeun și post prandiala (sub tratament) este inferioara a 140 respectiv 200 mg/dl insulinoterapia nu trebuie sistematic aplicata perioperator. Dacă se impune o perfuzie i.v. cu soluții glucozate atunci glucoza este "neutralizată", tamponata (o unitate insulină rapidă la 2-4 g glucoză din perfuzie). Glicemia este urmărită prin profile.

Dacă pacientul este tratat anterior prin doze mari de sulfamide hipoglicemiante și/sau glicemiile preoperatorii à jeun și post-prandiale sunt superioare a 140 și respectiv 200 mg/dl se prescrie insulinoterapie în doze inițiale de 0,25-0,40 U/kg corp/zi în 4 prize/zi (40% din doza la ora 7, 2o% la ora 13, 30% la ora 19 si 10% din doza zilnica de insulina la ora 1)

Dacă pacientul primește biguanide, acestea se întrerup cu 48-72 ore înainte de intervenție. Insulina rapidă este prescrisă dacă glicemia preoperatorie este mai mare de 14o mg/dl à jeun si 200 mg/dl post prandial.

Dacă pacientul este anterior tratat cu insulina strategia este cea descrisă la diabetul de tip 1.

8.8. Tratamentul alterărilor homeostaziei glucidice.

Glicemia bazala modificata si scăderea tolerantei la glucoza se insotesc frecvent de insulinorezistența sau insulinopenie. Ele pot evolua spre un diabet zaharat adevărat. Aceste tulburări atrag *per se* o morbiditate pe plan cardio-vascular (hipertensiune, infarct de miocard, ateromatoza) Pentru aceste rațiuni este corect nu numai de a informa bolnavul ca are aceste tulburări, dar să le și tratăm.

Tradițional, se combina un regim alimentar adaptat, adesea hipocaloric cu o activitate fizica regulata. Numeroase studii tind astăzi să adauge în caz de eşec un tratament medicamentos oral vizând reducerea insulinorezistenței sau mai rar stimularea insulinosecreției.

8.9. Tratamentele viitorului.

Glucagon-like Peptide 1 este o substanță derivată din proglucagon. Este vorba de un hormon peptidic secretat de intestin în prezenta glucozei care potențează acțiunea insulinosecretorie (efect incretin) GLP-1 inhiba şi secreția de glucagon şi scade viteza de golire gastrică. Este disponibil pentru administrare subcutană şi per os. Efectul medicamentului pare a fi glucozodependent ceea ce suprima riscul hipoglicemic.

Derivatii de thiazolidinedione în particular troglitazone (Rezulin) potenteaza actiunea insulinei (insulinosensibilizant) Ei se leagă de receptorii nucleari de tip PPARγ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) Ei frâneaza producția hepatică de glucoză şi în acelaşi timp ameliorează captarea periferică. Ei sunt utilizați fie în monoterapie, fie combinați cu alte hipoglicemiante orale şi/sau insulina. Deoarece s-au observat efecte secundare hepatice sunt în studiu noi molecule de "generația a doua". (Rosiglitazona este în curs de înregistrare în România).

Pramlintide este un analog de amilina. Studiile preliminarii arata ca administrarea subcutană în asociație cu administrarea insulinei aduce o diminuare a glicemiei atât la tipul 2 cât si la tipul 1 de diabet în principal prin încetinirea golirii gastrice.

În studiu mai sunt substanțe insulinomimetice cum ar fi sărurile de vanadium, agenți antilipolitici care diminua nivelul acizilor graşi circulanți, inhibitori ai glucagonului, etc.

9.HIPOGLICEMIA

9.1. La pacientul diabetic

Definiţie

Hipoglicemia - cu încărcătura sa emoţională şi consecinţele sociale este o grijă permanentă pentru bolnavul diabetic. Ea complică tratamentul cu insulină şi/sau cu sulfamide hipoglicemiante în special cele cu durată lungă de acţiune. Biologic, hipoglicemia este definită prin scăderile mai jos de 60 mg/dl în plasma venoasă sau de 50 mg/dl în sângele venos total. În practica clinică se disting hipoglicemii uşoare (pe care bolnavul însuşi este capabil să le corijeze) şi hipoglicemii severe (când este necesar ajutorul altei persoane). Forma cea mai gravă este coma hipoglicemică.

Hipoglicemia este un incident foarte frecvent în viaţa diabeticului. El este preţul inevitabil al unui control glicemic riguros. Riscul hipoglicemic creşte paralel cu echilibrul diabetului. Mai mult de un sfert din diabeticii insulinotrataţi prezintă cel puţin o hipoglicemie gravă pe an. Cauzele cele mai frecvente sunt doze excesive şi/sau rar repartizate de insulină, erori dietetice şi/sau exerciţiul fizic fără aport glucidic suplimentar şi/sau adaptarea dozelor de insulină. Pe scurt hipoglicemia apare când este inadecvat trepiedul insulină - glucide - exerciţiul fizic.

Fiziopatologie

Glucoreglarea în diabet

Mecanismele fiziologice, care în mod normal menţin balanţa glicemică în ciuda variatelor influxuri exogene de glucoză (ex. post *vs.* prandial) sau efluxurilor endogene (repaos *vs.* exerciţiu) şi care previn hiperglicemia sau hipoglicemia asigurând continuu glucoza pentru creier, sunt complexe. Trei hormoni - insulina, glucagonul şi adrenalina sunt principalii factori glucoreglatori.

Producţia hepatică de glucoză şi utilizarea glucozei sunt ajustate în fiecare moment în special prin insulină şi glucagonul circulant. Hipoglicemia apare când există o inhibiţie a producţiei hepatice de glucoză şi un exces de consum în ţesuturile periferice (insulino şi non-insulinodependente) urmarea unei cantităţi de insulină

inadecvate. Hipoglicemia favorizează la rândul ei eliberarea a numeroşi hormoni hiperglicemianţi, numiţi de contrareglare. Este vorba de glucagon şi adrenalina apoi de hormonul de creştere şi de cortizol, care toţi "reinduc" producţia hepatică de glucoză (glicogenoliza şi/sau neoglucogeneza). Această reacţie "fiziologică" permite revenirea în starea de normoglicemie.

În diabetul de tip 1 carenţa de insulină impune supleere exogenă. La pacienţii dependenţi de insulină exogenă primul mijloc de apărare în faţa scăderii nivelului glicemic (reducerea secreţiei de insulină) este pierdut. Concomitent al doilea mijloc de apărare, creşterea secreţiei de glucagon este de asemenea tulburată şi răspunsul adrenergic scăzut. Excesul de insulină compromite contrareglarea glucozei. În sindromul hipoglicemiei neconştientizate, neuropatia autonomă avansată contribuie la reducerea răspunsului simpatoadrenal.

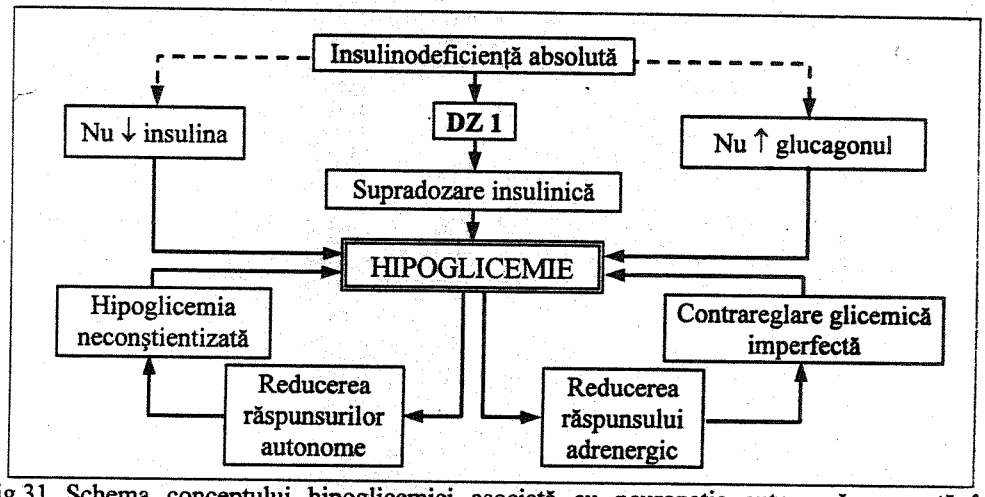


Fig.31 Schema conceptului hipoglicemiei asociată cu neuropatie autonomă avansată în diabetul de tip 1 şi rolul episoadelor de hipoglicemie iatrogenă în patogeneza şi perpetuarea sindromului clinic de hipoglicemie neconştientizată şi contrareglare glicemică incompletă (Ph.E.Cryer – 1998)

Simptome

Se disting simptome periferice (adrenergice) şi centrale (neuroglucopenice). Pentru un subiect nediabetic nivelurile glicemice sunt cele care dictează apariţia semnelor periferice şi centrale. Manifestările adrenergice care funcţionează ca repere de alarmă sunt foarte precoce iar cele legate de neuroglucopenie, mai puţin perceptibile de

către bolnav sunt clasic mai tardive. Trebuie să subliniem că nu există un paralelism sistematic între simptome şi nivelul de glicemie ceea ce face diagnosticul mai dificil.

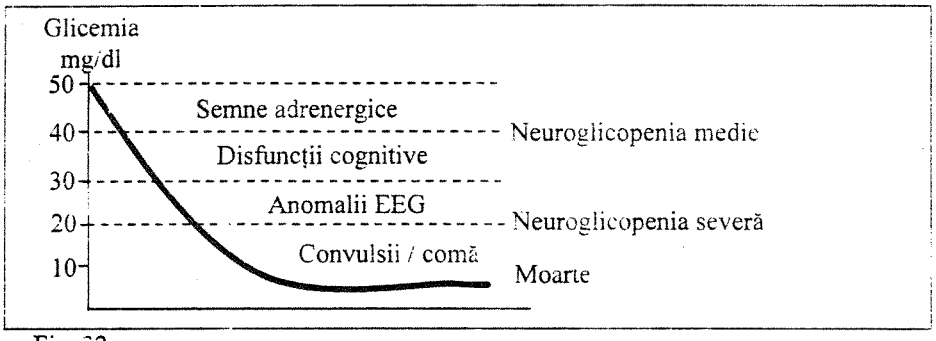


Fig. 32

Tabel 25

Simptome neurogenice şi neuroglicopenice în hipoglicemie	
NEUROGENICE	*NEUROGLICOPENICE*
- instabilitate/tremurături; - palpitaţii; - anxietate: - transpiraţii - foame - parestezii - scăderea glicemiei (hipoglicemie neconştientizată).	- dificultăţi de gândire/confuzie; - oboseală / somnolenţă; - slăbiciune: - căldură: - dificultăţi de vorbire: - incoordonare: - tulburări de comportament (comă, AVC, moarte).

Simptome periferice

Acestea rezultă ca urmare a descărcării reacţionale de catecolamine. Un fin tremor al mâinilor, transpiraţie profuză, tahicardia cu senzaţie de palpitaţie, paloarea sau senzaţia de foame imperioasă sunt principalele manifestări. Sunt unii diabetici care nu prezintă nici un simptom adrenergic sau le simt prea târziu prezentând semnele neuroglucopenice fără nici un semn premonitor.

Simptome centrale

Simptomele centrale de hipoglicemie sunt parestezиile peribucale, dificultăţi de concentrare şi vorbire, tulburări de comportament (agresivitate, negativism, limbaj incoerent, confuzie onirică), tulburări de vedere, cefalee de tip migrenoid, bradipsihie,

somnolență, crize clonice, comă agitată. Electroencefalograma arată anomalii caracteristice: unde lente.

Hipoglicemia nocturnă

În paleta accidentelor hipoglicemice cele care survin noaptea sunt deosebit de anxiogene pentru pacient și anturaj. Ele sunt legate de o doză inacdevată de insulină administrată seara. În mod special injecțiile cu o mixtură instantanee de insulină rapidă și intermediară înainte de cină sunt o cauză clasică de hipoglicemie la începutul nopții.

Cel mai frecvent hipoglicemiile nocturne sunt asimptomatice. În cele mai multe cazuri ele pot fi evocate (atunci când glicemia a redevenit normală) prin semne indirecte de neuroglucopenie cum ar fi somn agitat, cefalee matinală și/sau astenie cronică. Prezența uneori inexplicabilă a unei hiperglicemii matinale poate sugera diagnosticul. Pentru confirmare se măsoară glicemia nocturnă (la ora 3). Există o corelație între glicemia la culcare (mai mică de 140mg/dl) și apariția hipoglicemiilor în timpul nopții.

Consecințe

Hipoglicemiile medii chiar atunci când sunt spectaculoase se corijează spontan și nu au decât excepțional consecințe vitale. Unele hipoglicemii în special cele generate de sulfamide hipoglicemiante pot fi extrem de grave. La bătrâni și/sau la pacienții cu ateromatoză avansată ele pot atrage complicații cardiovasculare.

Se admite de către numeroși autori că hipoglicemiile nocturne, în special sub tratament insulinic, preced frecvent hiperglicemiile matinale zise reacționale (anterior numite efect Sömogyi). Mecanismul fiziopatologic este multifactorial: descărcarea de hormoni de contrareglare, insulinemie joasă prin efect prea rapid a insulinei retard de seară, rezistența la insulină și/sau corecție alimentară excesivă. Dacă această hiperglicemie survine la sfârșitul nopții diagnosticul diferențial se face cu fenomenul de zori. Dawn Phenomenon este o hiperglicemie spontană care survine între ora 5 și 8 de dimineață în absența hipoglicemiei nocturne, legată de o diminuare a sensibilității la insulină, urmare a declanșării nocturne de hormoni de creștere și/sau creșterea fiziologică a cortizolemiei la sfârșitul nopții.

Factori de risc pentru hipoglicemia iatrogenă

Excesul absolut sau relativ de insulină apare când:

- dozele de insulină sunt excesive sau schema nu este individualizată. În schemele bazal bolus utilizarea unor mai mari cantități de insulină la mese reduce hipoglicemia nocturnă; sulfonilureicele cu durată lungă de acțiune sunt mai periculoase decât secretagogele cu durată scurtă de acțiune.
- la tipul 2 de diabet, vârsta înaintată, malnutriția, insuficiența hepatică şi renală cresc riscul hipoglicemiei.
- influxul exogen de glucoză este scăzut noaptea sau când se sare o masă sau o gustare.
- utilizarea glucozei creşte la efort fizic.
- producția endogenă de glucoză este redusă după ingestia de alcool prin depleție de glicogen.
- sensibilitatea la insulină este crescută în timpul terapiei insulinice intensificate, la miezul nopții, după exerciții, la scădere ponderală sau la tratamente concomitente care cresc sensibilitatea hepatică şi/sau musculară la insulină.
- clearance-ul la insulină este scăzut în insuficiența renală.

Factori agravanți ai hipoglicemiei

Numeroase anomalii fiziopatologice agravează hipoglicemia. Este în principal vorba de deficitul răspunsului secretor în glucagon observat la majoritatea diabeticilor de tip 1 după câțiva ani de evoluție a bolii. Corecția spontană a hipoglicemiei este atunci întârziată. Neuropatia autonomă favorizează o slabă percepție a semnelor adrenergice, de alertă, sau apariția lor după cele neuroglucopenice ducând la hipoglicemia neconştientizată. Consecința este că hipoglicemia are expresia clinică exclusiv neurologică, pacientul neputând lua nici o măsură preventivă. Alți factori responsabili pentru această situație sunt controlul glicemic prea optimizat şi/sau antecedente recente de hipoglicemii grave repetate sau cronice care scad pragul contrareglării hormonale în special adrenergice tratamentul cu betablocante neselective care atenuează riposta în catecolamine şi mai ales neuropatia autonomă severă.

Alcoolul consumat pe nemâncate inhibă neoglucogeneza hepatică încât asocierea cu sulfonilureice şi cu medicaţie care îi potenţează efectul sunt factori de agravare ai hipoglicemiei.

În fine, o insuficienţă hipofizară şi/sau corticosuprarenală (în cadrul unor endocrinopatii autoimune) pot să precipite accidentele hipoglicemice la un pacient diabetic.

Tratament

Tratament preventiv

a. În general

Este vorba de educaţia pacientului privind autocontrolul eficace care să-i permită o autonomie terapeutică. Toţi pacienţii diabetici trebuie să aibă asupra lor 20g zahăr (dextroză, zaharoză) si de asemenea 100g glucide sub forma unor preparate comerciale. La domiciliu în frigider vor avea o fiolă de glucagon.

În cazul că anamneza relevă hipoglicemiile medicul determină cu precizie orarul acestora: dacă survin la ore fixe sau neregulat şi care sunt factorii favorizanţi. Aceste informaţii permit de a readapta tratamentul medicamentos si regimul alimentar intr-o consultaţie ambulatorie sau dacă hipoglicemiile sunt prea anarhice se recomandă spitalizarea pacientului.

b. În caz de activitate fizică în diabetul de tip 1

La diabeticul de tip 1 insulinemia este proporţională cu doza de insulină injectată înainte de efort. Ea nu va fi redusă ca la subiectul normal după debutul activităţii fizice ci poate chiar să crească dacă locul de injecţie este aproape de un teritoriu muscular implicat în efort. Activitatea fizică poate să se complice cu hipoglicemie severă în caz de neadaptare dietetică şi/sau terapeutică. Hipoglicemia poate surveni în timpul efortului dar şi în orele care urmează acestuia.

Adaptarea alimentaţiei

Ca şi la pacienţii nediabetici este recomandat de a se creşte rezerva de glicogen consumând glucide lent absorbabile cu trei ore înaintea efortului fizic. Un supliment glucidic este indispensabil pentru orice efort care depăşeşte 45 minute. Se recomandă

15-30g glucide sub forma de băuturi îndulcite, sucuri de fructe şi repetarea acestora la fiecare 30 minute. Băuturile dulci administrate imediat după efort şi amidonul la masa următoare permit evitarea hipoglicemiilor tardive şi reconstituirea rezervelor de glicogen.

Adaptarea dozelor de insulină

Aceasta este individuală şi empirică. Reducerea va fi de 10% pentru un exerciţiu uşor şi până la 50% din doza totală pentru sporturi intensive. Insulina se modifică în funcţie de ora exerciţiului. Într-o schemă cu două injecţii pe zi, cu amestec de insuline rapide şi intermediare, diminuăm insulina rapidă dacă efortul are loc în timpul dimineţii sau cea intermediară dacă efortul se realizează după prânz. În caz de schemă "bazal-prandial" se va modifica insulina rapidă corespondentă perioadei de efort. Este prudent să diminuăm dozele de insulină după exerciţiu şi chiar cele de a doua zi în funcţie de intensitatea efortului. În mod ideal insulina trebuie injectată la distanţă de muşchii solicitaţi în efort. Teritoriul de preferinţă este deci *a priori* abdomenul.

c. În caz de activitate fizică şi diabet de tip 2

Când tratamentul diabetului de tip 2 se face cu sulfamide, riscul ca efortul să inducă hipoglicemie este prezent, mai ales la pacienţii bine echilibraţi, printr-o inhibiţie insuficientă prin efort a secreţiei endogene de insulină. Se recomandă reducerea la jumătate sau chiar suprimarea dozei de sulfamide care preced exerciţiul. Dacă diabetul de tip 2 este tratat cu insulină modalităţile de adaptare sunt comparabile cu cele pentru diabetul de tip 1.

Tratament curativ

a. La pacientul conştient şi cu deglutiţie păstrată

Tratamentul comportă administrarea de 15-20g de zaharoză sau de dextroză. Pacientul poate să consume rapid 3-4 bomboane sau să bea o băutură de tip limonadă. Este util după aceea de a se consuma amidon (pâine) pentru a evita o recădere o oră mai târziu.

b. La un pacient inconştient şi incapabil de a înghiţi

Vezi tratamentul comei hipoglicemice

9.2. Hipoglicemia la pacientul nediabetic

Principalele cauze de hipoglicemii ale adultului nediabetic sunt: hipoglicemiile reacționale, hipoglicemiile induse, tumorile hipoglicemiante (pancreatice, extrapancreatice), hipoglicemii prin defect de contrareglare (insuficiență hipofizară, insuficiență corticosuprarenală), insuficiență hepatocelulară, hipoglicemii autoimune (prin anticorpi antiinsulină, prin anticorpi antireceptori la insulină), medicamente (antidepresive, inhibitori ai enzimei de conversie, pentamidina, betablocanți, salicilați, etc).

Hipoglicemiile reacționale

Este vorba de slăbiciuni adesea moderate, survenind sistematic la distanțe de mesele care conțin hidrați de carbon, de obicei spre sfârșitul dimineții. Nu survin niciodată noaptea. Aceste hipoglicemii sunt calificate ca funcționale deoarece nu există o cauză organică evidențiabilă. Ele sunt descrise de obicei la pacienții longivini și anxioși. Pot preceda cu câțiva ani o scădere a toleranței la glucoză sau un diabet.

O masă bogată în glucide simple favorizează incidentul. Diagnosticul se pune, printre altele, pe TTGO prelungit (240 minute) care obiectivează eventual o hipoglicemie la sfârșitul probei. El este adesea precedat de o ripostă insulinică excesivă și/sau de o cinetică întârziată în raport cu vârful glicemic. Diagnosticul poate fi de asemenea pus mai simplu printr-o glicemie punctuală în timpul "slăbiciunii". Hipoglicemiile reacționale survin de asemenea în decursul chirurgiei digestive (gastrectomie, gastrojejunostomie, vagotomie, piloroplastie). În acest caz bolul alimentar trece prea repede în jejun producând foarte precoce o creștere brutală a glicemiei cu descărcare insulinică excesivă și hipoglicemie care apare în general înainte de 120 minute. Tratamentul hipoglicemiilor reacționale comportă fracționarea alimentelor, renunțarea la dulciuri de tip zaharoză și/sau fructoză, prescripția de fibre și administrarea de acarboză înaintea prânzului incriminat.

Hipoglicemiile induse

Este vorba de hipoglicemii voluntare rezultând din administrarea de insulină sau de sulfamide hipoglicemiante. Ele sunt expresia clinică a sindromului Munchausen (automutilare). Cel mai frecvent patologia este descrisă la femei care lucrează în mediu

spitalicesc. Diagnosticul nu este uşor. Când este vorba de hipoglicemii prin administrare de insulină se pot căuta locurile de injecţie. Biologic se observă hipoglicemia care coexistă cu o insulinemie foarte ridicată şi cu un nivel plasmatic al peptidului C relativ jos (mai puţin de 0,3 pmol/ml). Acesta din urmă este explicat prin inhibiţia secreţiei endogene de insulină prin hipoglicemie.

Dacă este vorba de administrarea de sulfamide hipoglicemiante se constată hiperinsulinism şi creşterea nivelului C peptidului, diagnosticul se stabileşte pe baza căutării sulfamidei în sânge şi urină. Dacă pacientul nu ia sistematic medicamentul diagnosticul este dificil, dar aceşti pacienţi acceptă în general de a fi supuşi unor investigaţii suplimentare chiar agresive. Tratamentul este psihiatric.

Tumorile insulinosecretante

Insulinoamele

Este vorba de tumori care se dezvoltă pornind de la celula β a insulelor Langerhans. 10% dintre acestea sunt maligne. Unele insulinoame pot coexista cu alte tumori endocriniene în cadrul unei poliadenomatoze de tip 1 (sindromul Wermer care asociază tumori endocrine de pancreas, adenom hipofizar şi/sau hiperparatiroidie). Simptomele insulinomului sunt imprecise. Se notează adesea o lungă perioadă de slăbiciuni atipice, de creştere ponderală, de tulburări de comportament pînă la come inexplicabile. Altă dată simptomele pot fi de la început mai evocatoare declanşate prin omisia unei mese sau/şi o activitate fizică, ameliorate de absorbţia de glucide. Se pune în evidenţă o glicemie à jeun mai mică de 40 mg/dl cu o insulinemie în acelaşi moment crescută peste 6uU/ml. Nivelul C-peptidului este peste 0,5 pmol/ml. Raportul insulinemie-glicemie I/G ≥ 0,3 este de asemenea evocator. Insulinoamele secretă de asemenea proinsulina în mare cantitate, dar dozarea acesteia este rar disponibilă.

În faţa acestor anomalii prima etapă constă în confirmarea diagnosticului. Cea mai performantă este proba foamei. Pacientul este ţinut la post total 72 ore (cu excepţia apei de băut) sub supraveghere medicală, în spital. În caz de insulinom glicemia scade în cursul probei mai mult de 50% din valoarea bazală, în timp ce insulinemia şi nivelul C-peptidului nu scad. Raportul I/G rămâne deci ≥ 0,3.

A doua etapă consistă în a localiza tumora prin tehnici de imagistică medicală tradiţională (ecografie, tomodensiometrie abdominală, rezonanţă magnetică nucleară). O arteriografie selectivă sau ecoendoscopie sunt examene mai performante. În caz de eşec cateterismul transhepatic cu prelevare venoasă selectiva pentru dozajul insulinemiei permit evidenţierea unui gradient semnificativ, care orientează spre localizarea anatomică.

Din păcate, la unii pacienţi toate explorările preoperatorii pot eşua. Intraoperator, un chirurg experimentat simte tumora la palparea directă a pancreasului şi ecografia, dozarea glicemiei şi insulinemiei intraoperator permit localizarea tumorii. 1-3 % din insulinoame sunt ectopice.

În aşteptarea intervenţiei chirurgicale se prescrie diazoxid sau somatostatina care frînează secreţia endogenă de insulină. Dacă există contraindicaţii ale intervenţiei chirurgicale acelaşi tip de tratament poate fi aplicat în asociere cu o chimioterapie citolitică prin streptozocina.

Alte tumori hipoglicemiante

Există tumori hipoglicemiante non B cu localizare extrapancraetică. Prezentarea lor clinică este apropiată de cea a insulinoamelor. Este vorba de obicei de tumori maligne de origine mezenchimatoasă, în general voluminoase, hepatoame sau corticosuprarenaloame. Concentraţia plasmatică de insulină este scăzută, dar se pune în evidenţă producerea de către aceste tumori a unui factor de creştere IGF-2 având efect insulinomimetic. Pot fi implicate şi anomalii ale proteinelor purtătoare de IGF-2. Hipoglicemia este astfel rezultatul creşterii fracţiunii libere de IGF-2 care se leagă de receptorii insulinici. Numeroase neoplasme sunt consumatoare exagerate de glucoză. Tratamentul tuturor este chirurgical.

Hipoglicemiile prin deficit de contrareglare, insuficienţă hepatică şi/sau medicamente

Insuficienţa hipofizară şi cea corticosuprarenaliană în condiţii de agresiune pot să se însoţească de hipoglicemii. De asemenea insuficienţa hepatocelulară severă se

complică cu hipoglicemii grave. Medicamentele menționate anterior induc hipoglicemie în doze mari și asociate cu alte cauze favorizante.

Hipoglicemiile autoimune

Sunt foarte rare hipoglicemiile prin anticorpi antiinsulină (la pacienți care nu au primit niciodată insulină). Au fost descrise astfel de situații în asociație cu administrarea de propiltiouracil pentru hipertiroidie. S-au descris de asemenea hipoglicemii la bolnavii cu sindrom de insulinorezistență de tip B prin efect insulinomimetic a anticorpilor antireceptori de insulină.

9.3. Coma hipoglicemica

Definitie

Este vorba de tulburări de conștiență putând evolua până la comă profundă ca rezultat a unei neuroglucopenii grave.

Fiziopatologie

Aportul energetic al creierului este în principal acoperit prin oxidarea glucozei (100-120 g/zi) care furnizează aproape 75% din necesar. În caz de hipoglicemie se instalează repede o carență în glucoza a neuronilor. Multitudinea de factori favorizanți a hipoglicemiilor grave ale adultului diabetic se întâlnesc și aici.

Diagnostic

Diagnosticul comei hipoglicemice este ușor. Ea se instalează brutal, este agitată și poate mima o criză de epilepsie grand mal. Există de obicei, nu totdeauna, prodroame adrenergice.

Diagnosticul este confirmat prin dozarea glicemiei. O glicozurie pozitivă nu exclude diagnosticul de comă hipoglicemică.

Tratament

Toate precomele sau comele care apar la un pacient tratat cu insulina si/sau sulfonilureice sunt, până la proba contrară, o hipoglicemie și trebuie tratate ca atare. În cazuri dubioase nu există nici un risc de a administra glucoză sau glucagon, dar niciodată nu se injectează insulina.

Tratamentul se efectuează de urgență la domiciliul pacientului:

- în situații de precomă când pacientul încă este conștient și capabil de a înghiți administrarea de 15-20 g glucide sub forma de sucuri și/sau băuturi îndulcite este tratamentul de elecție
- în situații de comă când pacientul este inconștient și incapabil de a înghiți tratamentul trebuie sa evite calea orală. Se administrează intravenos 30-50 ml dintr-o soluție hipertonica de glucoza (33%) a cărei eficacitate este imediată. Anturajul, educat corect, poate administra pacientului 1 mg de glucagon pe cale subcutană sau intramusculară. În aproximativ 10 minute pacientul își revine. Greturile, vărsăturile și cefaleea pot fi efecte secundare frecvente. Glucagonul acționează în principal favorizând glicogenoliza hepatică. El este deci ineficace dacă rezerva de glicogen este deja epuizată (efort fizic, hipoglicemii repetate). Glucagonul stimulează de asemenea celula β și este mai puțin indicat în cazul hipoglicemiilor prin sulfoniureice. Este totdeauna util, atunci când conștienta pacientului o permite, în a completa tratamentul prin administrarea de sucuri și glucide cu absorbție lentă pentru a evita recidivele tardive.

Persistența tulburărilor de conștiență în ciuda normalizării glicemice trebuie să ne facă să gândim la alt diagnostic, în special la o comă neurologică favorizată eventual de o hipoglicemie prelungită.

Este logic de a adapta obiectivele glicemice la pacienții diabetici cu mare risc de comă hipoglicemică: este vorba de diabeticii cu o lungă evoluție a bolii caracterizați prin contrareglare hormonală deficitară și deci printr-o percepție scăzută a simptomelor premonitorii (adrenergice) de hipoglicemie.

10. CETOZA ŞI CETOACIDOZA DIABETICĂ

10.1. Definiţie

Cetoza şi cetoacidoza constituie două modalităţi de agravare a diabetului secundare unei carenţe insulinice grave absolută sau relativă, acompaniată de stress. Ele se întâlnesc de obicei, dar nu în exclusivitate, la diabeticii de tip 1, diabeticul de tip 2 putând deveni insulinodeficient. Carenţa absolută de insulină se întâlneşte în decompensarea inaugurală sau, la diabeticii de tip 1 cunoscuţi, la întreruperea tratamentului (insulinic). Se vorbeşte de carenţă relativă atunci când insulina circulantă este prezentă, dar acţiunea ei este inhibată prin afecţiuni intercurente, cum ar fi infecţii, accidente cardiovasculare sau traumatisme care stimulează secreţia de hormoni de contrareglare (glucagon, cortizol, hormoni de creştere, catecolamine). Oricare ar fi circumstanţele declanşante, acidocetoza odată instalată antrenează ea însăşi o creştere a concentraţiei acestor hormoni.

Deficienţa insulinică absolută sau relativă provoacă:

- hiperglicemie, prin combinarea supraproducţiei hepatice de glucoză şi subutilizării periferice a glucozei în ţesuturile insulinosensibile;
- hipercetonemie prin supraproducţie de corpi cetonici în ficat (acid acetoacetic şi betahidroxibutiric în proporţie de 3:1) şi cetonurie.

Urmează în cazurile grave o scădere a pH-ului arterial cu acidoză metabolică.

Evoluţia spontană este de la cetoză incipientă la cetoacidoză cu comă. Tabloul clinic depinde de importanţa şi de durata insulinopeniei. Cetoacidoza diabetică este principala cauză de moarte la diabeticii sub 20 de ani (cu mortalitate de aproximativ 7% din totalul episoadelor cetoacidozice).

10.2. Fiziopatologia

Hiperglicemia apărută în cazul unui deficit de insulină rezultă pe de o parte prin accelerarea glicogenolizei, a unei producţii hepatice exagerate de glucoză pornind de la precursori neglucidici (neoglucogeneză) şi de la o diminuare a utilizării periferice a glucozei mai ales la nivel muscular. Hiperglicemia antrenează o hiperosmolaritate

extracelulară şi poliurie osmotică. Diureza osmotică duce la pierderi de apă şi electroliţi. sodiu, fosfat, clor, magneziu (tabel 26).

Depletia hidroelectronică Tabel 26

	Pierderi medii	Pierderi la un pacient de 70 kg
Apă	75-100 ml/kg	5000-7000 ml
Sodiu	8 mEq/kg	350-700 mEq
Potasiu	6 mEq/kg	210-770 mEq
Clor	5 mEq/kg	200-700 mEq
Azot	0,5 g/kg	35 g

Pentru a menţine izotonicitatea, apa trece din compartimentul intracelular în compartimentul extracelular rezultând o deshidratare intracelulară.

În caz de carenţă insulinică prelungită se observă de asemenea proteoliză caracterizată prin eliminarea unei cantităţi importante de acizi aminaţi, care contribuie la gluconeogeneză, dar produc şi o pierdere de ţesut muscular.

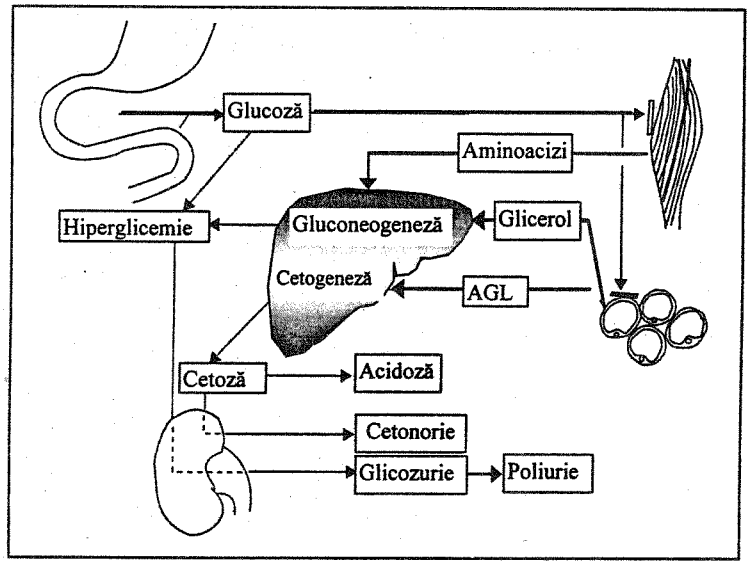


Fig.33 Patogeneza cetoacidozei diabetice

În ţesutul adipos carenţa insulinică stimulează lipoliza şi acumularea în sânge de acizi graşi liberi, care favorizează apariţia unei insulinorezistenţe. În ficat aceşti acizi sunt transformaţi în acetil-CoA, apoi în corpi cetonici, principali fiind acidul acetoacetic şi β-hidroxibutiric care ating nivele sanguine excesive de 2-300 de ori valoarea normală

à jeun şi se găsesc şi în urină. Aceştia sunt acizi organici puternici, care provoacă o acidoză, pe care hiperventilaţia nu o poate compensa şi care depăşeşte capacitatea de tampon a plasmei. Acetona se formează prin decarboxilarea neenzimatică a acidului acetoacetic. Ea se găseşte de asemenea în cantităţi mari în sânge, de unde trece în urină şi în aerul expirat şi dă o halenă cu un miros caracteristic. Lipoliza provoacă de asemenea o creştere a glicerolului plasmatic care va contribui la gluconeogeneză. Lipsa insulinei se însoţeşte de o eliberare excesivă de hormoni catabolici hiperglicemianţi (cortizol, hormoni de creştere, glucagon şi catecolamine) care agravează şi ei dezordinele metabolice.

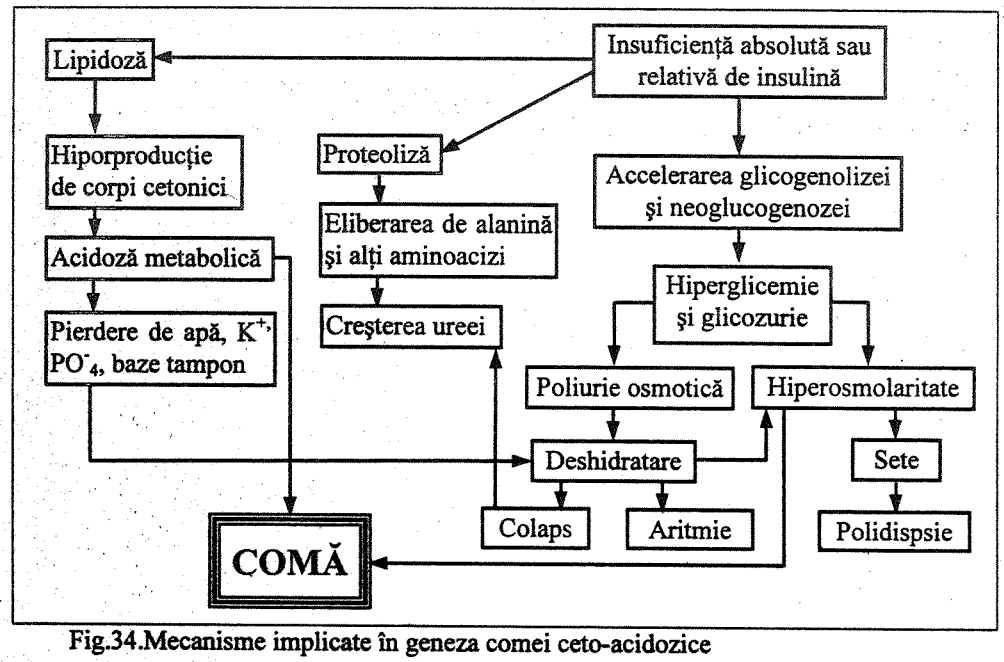


Fig.34.Mecanisme implicate în geneza comei ceto-acidozice

10.3. Diagnostic

Cele două faze se succed mai mult sau mai puţin rapid.

Faza de cetoză

Clinic, sunt de obicei prezente simptomele diabetului decompensat (sete, poliurie, polidipsie), astenie progresivă şi semne digestive (anorexie insolită pentru un diabetic, greţuri). Diagnosticul de cetoză este stabilit prin decelarea unei hiperglicemii, adesea moderată, cu glicozurie şi corpi cetonici în urină, pH-ul sanguin rămânând normal.

Faza de cetoacidoză

La anamneză bolnavul sau anturajul semnalează slăbirea, poliuria, polidipsia şi/sau intoleranţa digestivă (greţuri, vărsături). Acidoza se manifestă de obicei prin dureri abdominale sau mialgii. Dacă bolnavul se automonitorizează sistematic, va evidenţia dezechilibrul glicemic în ultimele zile. Se va căuta identificarea factorului cauzal, care în 30% din cazuri rămâne neprecizat.

Examenul clinic descoperă:

- deshidratarea extracelulară caracterizată printr-un pliu cutanat persistent, hipotensiune arterială care poate evolua spre o stare de şoc;
- deshidratarea intracelulară care se manifestă prin uscăciunea limbii ("prăjită"), uscăciunea axilelor, hipotonia globilor oculari (semn tardiv);
- dispnee acidotică, caracteristică respiraţia de tip Küssmaul (în patru timpi: inspir-pauză-expir-pauză), respiraţie amplă, zgomotoasă sau doar simplă polipnee;
- halenă acetonemică;
- tulburări de conştienţă variind de la letargie la comă (sunt prezente numai la 10% din cazuri);
- sindrom abdominal secundar acidozei dar care poate fi şi martor a unei leziuni digestive primitive (diagnosticul diferenţial al abdomenului acut).

Coma cetoacidozică este o urgenţă majoră.

Semne şi simptome în cetoacidoza diabetică Tabel 27

Condiţii	Semne şi simptome
Deshidratare	tulburări circulatorii, hipotensiune arterială, tahicardie, şoc, hipoxie, comă, hipotermie, hipotonia globilor oculari
Cetoacidoză	respiraţie Küssmaul, halenă de acetona, dureri abdominale, vomă, tulburări de conştienţă, comă
Hiperosmolaritate	sete, polidipsie, tulburări de conştienţă, comă
Hipokaliemie	slăbiciune, crampe musculare, aritmii cardiace

Orice pacient deshidratat, cu hiperventilaţie (respiraţie Küssmaul) şi cu tulburări de conştienţă este suspectat de acest diagnostic şi i se fac imediat determinări din sânge şi urină cu bandelete reactive.

Rezultatele de laborator se primesc tardiv faţă de momentul terapeutic, de aceea pe vena pe care se fac prelevări de sânge se montează perfuzia cu ser fiziologic.

Bilanţul sangvin complet, posibil într-un mediu spitalicesc, arată:

- hiperglicemie constantă (în general peste 350 mg/dl), fiecare 100 mg/dl glucoză peste normal creşte osmolaritatea cu 5,5 mOsm;
- kaliemia normală, crescută sau scăzută; pacientul este considerat un potasiu depletizat, la un deficit total estimat de 300-800 mEq/l (6 mEq/kgcorp) deoarece lipsa insulinei şi acidoza duc la ieşirea potasiului din spaţiul intracelular în cel extracelular şi pierderi urinare. Pacientul care se prezintă cu hipokaliemie, demonstrează un profund deficit al capitalului potasic şi mare risc de paralizie respiratorie sau generalizată, aritmii (fibrilaţie ventriculară) şi moarte prin oprire cardiacă;
- natriemia normală sau scăzută, cu un deficit total de 350-700 mEq/l (8mEq/kgcorp); nivelurile natriemiei plasmatice pot fi fals scăzute prin hipertrigliceridemie şi hiperglicemie (se adaugă 1,6 mEq la fiecare 100 mg glucoză care depăşesc normalul de 100 mg/dl);
- testele renale pot fi modificate:
    - uree crescută prin insuficienţă renală funcţională (prerenală);
    - creatinemia - poate fi fals crescută prin acetoacetat;
    - hiperuricemie prin scăderea perfuziei renale şi inhibiţia competitivă a secreţiei de acid uric în tubul distal renal prin corpi cetonici sau/şi acid lactic;
- gazele din sângele arterial reflectă o acidoză metabolică pură sau alcaloză respiratorie compensatorie în cazurile necomplicate;
- gaura anionică este mărită proporţional cu acetonemia şi în funcţie de o eventuală acidoză lactică supraadăugată; ea este normală în rare cazuri de acidocetoză hipercloremică.

Gradul acidozei poate fi apreciat după: pH, pCO_2, RA.

- Cetoacidoza moderată
  pH = 7,35-7,30
  pCO_2 = 30-25 mmHg
  RA = 19-15 mEq/l
- Cetoacidoza avansată (precoma diabetică)
  pH = 7,30-7,20
  pCO_2 = 25-20 mmHg
  RA = 15-11 mEq/l
- Cetoacidoza severă (coma diabetică):
  pH ≤ 7,20
  pCO_2 ≤ 20 mmHg
  RA ≤ 10 mEq/l

Se pot calcula:

- osmolaritatea plasmatică:
  2[Na^+(mEq/l) + K^+ (mEq/l)] + glicemia (mmol/l) + ureea (mmol/l)
- pH = ecuația Henderson - Hasselbach
- deficitul anionic - "gaura anionică": (Na^++K^+) - (Cl^-+HCO_3^- +16)
- exces de sodiu = 0,6 x greutatea (kg) x (Na^+ actual - 140)
- deficitul de fluid: exces Na (mEq/l)/140.

- Electrocardiograma diagnostichează un infarct miocardic silențios și monitorizează modificările kaliemiei
- Radiografia pulmonară este un examen complementar indispensabil
- Culturile sunt oportune pentru diagnosticul infecțiilor, deoarece hiperleucocitoza este prezentă cu semnificație abia peste 25.000 globule albe/mmc.

10.4. Tratament

Tratamentul cetozei

Constituie un mijloc de prevenție a cetoacidozei. Trebuie ca pacientul să mențină un echilibru glicemic satisfăcător în toate situațiile de agresiune. Orice hiperglicemie gravă, care persistă peste 12 ore, impune căutarea cetonuriei. Dacă este vorba de un diabetic de tip 2, tratat numai cu regim sau cu asociații de hipoglicemiante orale, se instalează în caz de cetoză insulinoterapia până la "normalizare". Dacă pacientul este deja tratat cu insulină, în caz de cetoză moderată (corpi cetonici în urină +-++) se crește

doza zilnică cu 10-40% prin adăugarea de insulină rapidă şi creşterea frecvenţei injecţiilor (de la 2 la 3 pe zi, de la 3 la 4 pe zi). În caz de cetoză gravă (corpi cetonici în urină +++ - ++++) în cursul ultimelor 12 ore, se administrează insulină rapidă subcutan la fiecare două ore până la corecţia cetozei. Glicemia se monitorizează până la normalizare. Se menţine starea de hidratare prin compensarea pierderilor cu lichide (sărate) per os. În caz de eşec bolnavul trebuie internat.

Tratamentul cetoacidozei

Pentru tratarea cetoacidozei trebuie să existe protocoale de îngrijire şi echipă de profesionişti antrenaţi.

Tratamentul cetoacidozei este strict individualizat şi cuprinde (didactic):

1. corectarea metabolismului intermediar (insulinoterapia);
2. corectarea tulburărilor hidroelectrolitice: tratamentul colapsului şi deshidratării, problema potasiului;
3. măsuri nespecifice: tratamentul factorilor precipitanţi şi complicaţiilor.

1. Insulina

- Inhibă lipoliza (şi prin aceasta cetogeneza);
- Inhibă producţia hepatică de glucoză;
- Pune glucoza la dispoziţia ţesuturilor periferice insulinodependente.

Se utilizează numai insulină rapidă (Actrapid MC, Actrapid HM, Humulin regular), doze individualizate. Se preferă scheme cu doze mici de insulină care sunt capabile să asigure o insulinemie optimă între 50-200 μU/ml.

Dozele mari au fost părăsite deoarece pot produce hipokaliemie, colaps, edem cerebral, hipoglicemie.

Se determină din oră în oră cetonemia (cetonuria) şi glicemia pentru a stabili rata declinului glucozei plasmatice: optim 50-100 mg/dl/oră (2,8-5,6 mmol/oră) sau 10% din valoarea anterioară.

Metode de administrare

- ***Adulţi***
  - start cu bolus de insulină intravenos 6-10 u (0,1u/kgc)
  - urmat de 6-10 u insulină/oră

- în perfuzie (seringă automată) sau i.v. bolus (pe tub)

Soluția pentru perfuzie (pompă) se prepară prin solvirea a 60-100 unități insulină rapidă în 500 ml NaCl 0,9% , administrindu-se câte 50 ml/oră.

- sau intramuscular
- sau s.c. dacă bolnavul nu este în colaps

- ajustat după rata declinului glicemiei
- dacă nu se obțin rezultate în 2 ore, se verifică perfuzorul și se poate dubla doza.

- *Copii*

- 0,05-0,1 u/kg/oră ajustat de asemenea după rata declinului glucozei plasmatice.

2. Utilizarea fluidelor și electroliților

Se utilizează:

- Soluție salină izotonică ("normal") 0,9% NaCl și hipotonică 0,45% NaCl;
- Glucoză 5%, 10%, 20%;
- Soluție $NaHCO_3$ 1,4%, 4,2% sau 8,4% (foarte iritantă pentru venă);
- Soluție KCl 10% sau 20% care se administrează numai solvită în soluția perfuzabilă.

Soluțiile electrolitice exercită 1 mOsm pentru 1 mEq, iar soluțiile nonelectrolitice (glucoza) 1 mOsm pentru 1 mmol.

Practic

Start cu soluție 0,9% NaCl, 1 litru în prima oră. Dacă osmolaritatea este mai mare de 350 mOsm/l (sau natremia peste 150 mEq/l) și pacientul nu este în șoc, următorul flacon va fi soluție 0,45% NaCl și se menține până când osmolaritatea a scăzut sub această valoare, dar nu mai mult de 1000 ml la 8 ore (excesul de soluții hipotone duce la edem cerebral).

În orele 2-4 câte 0,5 l soluție NaCl 0,9% pe oră apoi în următoarele 8 ore câte 0,250 l/oră. Se consideră utile soluțiile coloide dacă presiunea sanguină este mai mică de 100 mmHg după două ore de perfuzie.

Tratamentul acidocetozei se complică de obicei cu o hipofosforemie și sunt autori care propun corectarea sistematică a acesteia pentru că altfel s-ar deteriora starea neurologică și induce insulinorezistența. În plus, fosforul crește cantitatea intraglobulară

de 2-3 difosfoglicerat care ameliorează oxigenarea tisulară şi deplasează spre dreapta curba de disociaţie a hemoglobinei. Dacă fosforemia este inferioară valorii de 1,5 mEq/l şi funcţia renală este normală se poate înlocui KCl cu o doză echivalentă de fosfat de potasiu, sub controlul fosforemiei. Administrarea intempestivă de fosfor poate provoca o hipocalcemie.

Este util de monitorizat presiunea venoasă centrală în cursul rehidratării, mai ales la bătrâni şi/sau cardiopaţi:

PVC (cm H_2O)	perfuzii (l/h)
< 3	1
3-8	0,5-1
8-12	0,5
>12	0,25

În come cu hiperosmolaritate se heparinizează bolnavul (exemplu - fraxiparine 60-100 UI/kg/24ore).

În primele 12 ore cantitatea de fluide perfuzate să nu depăşească 10% din greutatea corpului.

Numai dacă pH-ul este mai mic de 7,10 se poate utiliza cu prudenţă, în amestec cu serul fiziologic, ser bicarbonatat (până se atinge valoarea de pH 7,10). Aceasta înseamnă maxim 100 ml bicarbonat din sol. 8,4% sau 600 ml din sol. 1,4%.

Administrarea bicarbonatului atrage pericolul alcalozei metabolice şi hipokaliemiei. Numeroase come pot şi trebuie a fi tratate fără administrare de bicarbonat. Cantitatea de bicarbonat administrată se calculează după formula: bicarbonat (mmol)= deficit de baze x greutatea corporală x 0,1.

De la al doilea flacon se adaugă potasiu, 20-40 mEq/oră dacă bolnavul are o diureză mai mare de 40 ml/oră şi nu are semne de hiperkaliemie.

Dacă potasiul plasmatic este:

- mai mic de 3,5 mEq/l se administrează 40 mEq/oră;
- la valori 3,5-5 mEq/l, 20 mEq/oră;

- la potasiemie peste 5 mEq/l. nu se administrează, urmărindu-se scăderea valorilor potasemiei secundară insulinoterapiei.

Se va menține potasemia sub 6 mEq/l și peste 3,5 mEq/l; se administrează în total 400 mEq/24 ore care reprezintă jumătate din pierderi, urmând ca restul să se restituie *per os* în următoarele 5-10 zile (1g.K = 13,5 mEq).

Când glicemia ajunge la 250 mg/dl (13.8 mmol/l) se începe administrarea de glucoză (regim GIK): ser glucozat 10% cu insulină 1u/2-4 g glucoză + potasiu.

Se urmărește menținerea glicemiei între 8.0-13,0 mmol/l prin schimbări corespunzătoare ale dozei de insulină. Când pacientul se poate alimenta se trece la administrarea subcutană a insulinei.

In marea majoritate a cazurilor și sub un tratament bine condus evoluția este favorabilă, mortalitatea fiind sub 7%. O recuperare completă se obține în 6-24 ore.

3. Măsuri nespecifice

Se referă la:

- oxigenoterapie
- sondaj vezical
- sondă de aspirație gastrică la bolnavii comatoși
- colac pneumatic pentru a preveni escarele
- antibiotice la nevoie
- tratarea bolilor asociate

Complicații și efecte adverse ale terapiei:

- hipoglicemia (glicemie $\leq$ 50 mg/dl) se previne prin monitorizarea glicemiei în fiecare oră, doze mici de insulină și începerea tratamentului cu glucoză când glicemia ajunge la 250 mg/dl;
- hipokaliemia (K $\leq$ 3 mEq/l) se monitorizează electrocardiografic și prin analiza kaliemiei din oră în oră; este datorată administrării insuficiente de potasiu sau excesului de insulină și de bicarbonat,
- alcaloza metabolică se previne prin utilizarea bicarbonatului numai atunci când este necesar;

- insuficienţa cardiacă congestivă apare prin exces de fluide; se monitorizează diureza, dispneea, ralurile pulmonare, se măsoară presiunea venoasă centrală;
- recurenţe de cetoacidoză prin insuficienţa tratamentului insulinic la ieşirea din comă; se recomandă o insulină intermediară la o oră după întreruperea perfuziilor, urmînd ca insulinele rapide să se administreze la interval de 4-6 ore după valorile glicemiei;
- edemul cerebral, sugerat de cefalee intensă, bradicardie, scăderea senzoriului, (apărut când este deja ameliorat biologic). Se poate trata cu dexametazonă şi manitol (înaintea stopului respirator prin hernie cerebrală); se evită prin insulinoterapie cu doze mici, prudenţă în administrarea soluţiilor de bicarbonat şi a soluţiilor hipotonice la debutul tratamentului (trecerea apei prea rapid din mediu extracelular spre celula nervoasă).
- acidoza paradoxală a LCR reprezintă o complicaţie a utilizării bicarbonatului. Acesta creşte prea rapid pH-ul seric, bicarbonatul difuzează lent spre LCR şi acidoza LCR antrenează o insuficienţă a centrului respirator şi contribuie la edemul cerebral.
- hipoxia cerebrală prin ventilaţie inadecvată şi şoc; se recomandă reducerea administrării bicarbonatului, administrare de fosfaţi şi oxigenoterapie.
- alte complicaţii:
  - accidente vasculare cerebrale
  - infarct de miocard
  - nefropatie acută tubulointerstiţială
  - colapsul prin deshidratare şi acidoză intensă
  - tromboembolii
  - aspiraţia de conţinut digestiv
  - sindromul de detresă respiratorie
  - infecţii care sunt prevenite prin asepsia în timpul montării cateterului, sondaje urinare numai la nevoie, sondă gastrică care să evite aspiraţia;

4. Măsuri preventive

La diabeticii insulinodependenți toate episoadele intercurente pot antrena un dezechilibru metabolic și trebuiesc depistate de îndată.

Generalizarea practicii autocontrolului trebuie să includă și cercetarea cetonuriei la descoperirea hiperglicemiilor și corijarea imediată prin mărirea dozelor de insulină ordinară și administrarea per os de lichide sărate.

Niciodată nu se va întrerupe insulinoterapia.

Dacă alimentația devine imposibilă se impune spitalizarea.

La diabeticii insulinoindependenți hiperglicemia și apariția cetonuriei impun întreruperea hipoglicemiantelor orale și începerea insulinoterapiei.

Cetoacidoza diabetică poate ucide, dar moartea poate fi aproape întotdeauna evitată.

11. Alte urgențe în diabetul zaharat

11.1. Coma hiperosmolară

Definiție

Coma hiperosmolară este o complicație gravă a diabetului mai ales a tipului 2 care survine cel mai frecvent la pacienți în vârstă. Este caracterizată clinic printr-o deshidratare importantă în absența acidozei.

Fiziopatologie

Există o carență insulinică mai puțin severă ca în acidocetoză astfel că lipoliza este blocată în timp ce se dezvoltă progresiv o hiperglicemie care provoacă o diureză osmotică și deshidratare. Principalii factori favorizanți sunt necunoașterea diabetului, o infecție acută, diareea, accident cerebral vascular, sete nesatisfăcută sau din contra o ingestie masivă de băuturi dulci, administrarea de diuretice sau de corticoizi.

Diagnostic

După o fază prodromală cu poliurie, polidipsie și astenie se constată semnele obișnuite ale deshidratării extra și intracelulare. Starea de conștiență este de obicei mai alterată decât în acidocetoză și se găsesc semne neurologice de focar. Din contra, în absența acidozei nu există hiperventilație nici halenă de acetonă. Biologic se găsește o glicemie peste 800 mg/dl și o hiperosmolaritate plasmatică peste 330 mOsm/l (calculată prin formula $2[(Na^+ + K^+)$ + glicemie (mg/dl)/18 + uree (mg/dl)/6]; pH-ul este *a priori* normal pentru că nu este acidoză metabolică. Nu sunt corpi cetonici în urină. Inconstant există o insuficiență renală funcțională, o creștere a hematocritului, a proteinemiei și o hiperlactatemie moderată prin hipoxie tisulară este de obicei prezentă.

Tratament

Tratamentul preventiv constă în conștienta riscului comei hiperosmolare la toți pacienții diabetici de tip 2 în vârstă și care nu se hidratează corect.

În stadiul curativ esențial este rehidratarea intensă (6-8l/24 ore) cu soluție salină izotonică. Tratamentul cu soluții hipotone de la început nu este fără riscuri de hiperhidratare intracelulară. Este util de a se realiza monitorizarea presiunii venoase centrale. Administrarea de insulină și de potasiu este asemănătoare cu cea din acidocetoză. Poate exista o importantă rezistență la insulină. Heparinoterapia este

indispensabilă. După faza acută reîntoarcerea la terapia anterioară cu hipoglicemiante orale este posibilă, funcție de evoluția bolii.

11.2. Acidoza lactică

Definiție

Este vorba de o acidoză metabolică severă dată de o creştere a nivelului plasmatic a lactatului produs prin glicoliză anaerobă.

Fiziopatologie

Hiperlactatemia (normal 0,5-1,5 mmol/l) rezultă fie dintr-o creştere a producției, urmare a hipoxiei tisulare (tip A), fie dintr-un defect de epurare hepatică, prin inhibiția gluconeogenezei (tip B). Tipul A este consecința unui şoc hemodinamic sau a unei insuficiențe cardiopulmonare. Tipul B complică diabetul, insuficiența renală sau hepatică sau este urmarea administrării unor medicamente sau toxice. Cele două tipuri de acidoză lactică pot coexista.

În practică, acidoza lactică se întâlneşte la un diabetic tratat cu biguanide în ciuda prezenței contraindicațiilor formale. Creşte producția periferică de acid lactic şi există o inhibiție a metabolizării sale hepatice, agravată prin insuficiență renală, hepatică şi/sau hipoxie. Metforminul expune la risc de acidoză lactică şi de asemenea acidocetoza diabetică se însoțeşte de o creştere moderată a lactatemiei cu 10-15%.

Diagnostic

Faza prodromală de acidoză lactică este caracterizată prin oboseală şi dureri musculare. Când este instalată ea se exprimă clinic printr-o hiperventilație intensă (fără miros de acetonă) şi prin tulburări digestive (grețuri, vărsături, dureri abdominale). In final evoluția se complică cu hipotensiune, colaps şi oligurie explicând absența deshidratării. Biologic se remarcă o acidoză severă (pH < 7), o hiperlactatemie şi o mărire a găurii anionice. Glicemia este variabilă.

Tratament

Acidoza lactică este o urgența cu o mortalitate de aproape 30%. Tratamentul preventiv la diabetici constă în neprescrierea biguanidelor în caz de contraindicație.

Tratamentul curativ vizează corectarea acidozei prin perfuzii de bicarbonat. Administrarea de dicloroacetat de sodiu (care stimulează piruvatdehidrogenaza) reduce

de asemenea hiperlactatemie. Epurarea extrarenală rămîne un tratament de ales în acidoza datorată biguanidelor. Doze mici de insulină pot fi administrate în funcție de evoluția glicemiei.

Diagnosticul diferențial a principalelor come la bolnavul diabetic sunt prezentate în tabelul 28.

Tabel 28

	Coma acidocetozică	Coma hipoglicemică	Coma hiperosmolară	Alte come acidozice noncetozice
Tablou clinic	Progresiv Deshidratare +++ Dispnee +++ Acidoză +++ Miros de acetonă +++ Colaps ++ Semnè neurologice 0	Brusc Fără deshidratare 0 0 0 sau + T.A. +++	Progresiv Deshidratare +++ 0 sau + 0 0 +++ 0 sau +	++++ ++++ 0 +++ 0 sau +
Tablou biologic Urină	Glicozurie ++++ Acetonurie ++++	0 0 sau +	++++ 0	
Sânge	PH ↘ CO_3H ↘	N N	N N	↘ ↘
	Glicemie ↗ Corpi cetonici +++ (gaura anionică lărgită)	↘ 0 0	↗↗ 0 0	0 (gaură anionică lărgită)

11.3. Cetoacidoza alcoolică

Definiţie

Este vorba de o cetoacidoză metabolică care survine la un alcoolic cronic, mai frecvent la femei. Diabetul nu predispune în plus la cetoacidoza alcoolică, dar tabloul clinic poate preta la confuzie.

Fiziopatologia

Intoxicaţia alcoolică creşte lipoliza prin mecanisme complexe. Ea provoacă in special creşterea catecolaminelor, cortizolului, glucagonului şi hormonului de creştere cu o diminuare a nivelului glicemiei inducând o cetogeneză cu formare preferenţială de acid β-hidroxibutiric. Cetogeneza este de asemenea favorizată prin încetinirea clearence-ului corpilor cetonici. Neoglucogeneza hepatică este inhibată de alcool, dar favorizată prin hormonii hiperglicemianţi.

Diagnostic

Interogatoriul pacientului sau al anturajului subliniază în săptămânile precedente internării anorexie cu slăbire. Intoxicaţia alcoolică este în general regăsită până în ziua precedentă acidocetozei când ea este diminuată sau întreruptă. Examenul pacientului arată semne clasice de acidoză metabolică şi eventuale stigmate de alcoolism cronic. Diagnosticul este confirmat biologic, prin demonstrarea acidozei metabolice cu gaură anionică mărită prin acumularea de acid β-hidroxibutiric. Glicemia este variabilă, frecvent normală sau scăzută. Teste urinare cu nitroprusiat (de exemplu acetotest) sunt cel mai frecvent negative.

Tratament

Prognosticul este bun pentru că anomaliile clinice şi metabolice sunt rapid reversibile sub perfuzii de soluţii glucozate sau ser fiziologic. În caz de acidoză severă se poate administra bicarbonat. Administrarea insulinei constituie o mare greşeală putând provoca moartea. Administrarea de tiamină este indispensabilă pentru prevenirea sindromului Korsakoff.

11.4. Infecțiile

Complicațiile infecțioase sunt mult mai frecvente la pacienții diabetici decât la cei nediabetici. In principal, hiperglicemia *per se* reduce capacitatea de apărare a leucocitelor.

Expresia cea mai obișnuită sunt infecțiile respiratorii (pneumopatii) și urinare (cistite, pielonefrite acute) acestea din urmă pot complica o pielonefrită cronică și se pot însoți de necroză papilară. Infecțiile cutanate sunt frecvente.

Printre complicațiile mai rare trebuie menționată fasceita necrozantă care este o distrucție masivă a unui vast teritoriu de țesut subcutan și muscular frecvent generată de streptococi din grupa A, dar paleta infecțiilor de o deosebită gravitate include și germeni anaerobi (colecistite și pielonefrite acute zise "emfizematoase"). Pacientul diabetic este de asemenea vulnerabil pentru otita malignă (cu pseudomonas) și mucormicoza sinusurilor.

Asocierea diabet tuberculoză este clasică. Riscul tuberculozei la diabetic crește de 3 ori. Fiecare din boli o influențează negativ pe cealaltă.

Toate infecțiile se însoțesc de decompensare glicemică atât la tipul 1 cât și la tipul 2 de diabet justificând intensificarea sau începerea insulinoterapiei. În particular, preventiv, vaccinările sunt recomandate diabeticilor pentru că ei constituie o grupă de risc.

12. COMPLICAȚIILE CRONICE

12.1. Definiție si rolul unui bun control glicemic

Principalele complicații ale diabetului zaharat sunt neuropatia, microangiopatia (retinopatie, nefropatie) si macroangiopatie. Numeroase studii epidemiologice arata drept cauza a acestor complicații hiperglicemia necontrolată. Alte studii arată că un excelent control glicemic previne sau întârzie dezvoltarea lor. În Statele Unite DCCT-ul, care a inclus 1441 de pacienți diabetici de tip 1 cu vârste între 13 si 39 de ani a arătat după 7 ani de supraveghere o diminuare cu 50 % a complicațiilor microvasculare şi neurologice la bolnavii care au beneficiat de un tratament insulinic intensificat, față de diabeticii tratați tradițional. UKPDS-ul a publicat aceleaşi rezultate pentru diabetul de tip 2. Este deja demonstrat astăzi ca menținerea pe termen lung a unui nivel normal de HbA_{1c} previne complicații microvasculare şi neurologice.

Este de asemenea stabilit ca dintre complicațiile microangiopatice ale diabetului, nefropatia atinge doar 20-30 % din bolnavi, în timp ce retinopatia se dezvoltă practic la toate cazurile dacă durata diabetului este suficient de lungă. Excepțional, un număr mic de diabetici rău echilibrați rămân indemni de complicații grave. Aceste observații au dus la postularea intervenției in dezvoltarea complicațiilor cronice a altor factori, cum ar fi cei genetici. Obiectivele controlului glicemic sunt deja precizate şi în ciuda numeroaselor nuanțe, nivelul actual al cunoştințelor impune tratamentul riguros al hiperglicemiei de la debutul bolii.

12.2. Mecanisme

Istoria naturala a complicațiilor diabetului cuprinde un stadiu de anomalii "funcționale", reversibile printr-un bun control glicemic urmat de un stadiu de "leziuni structurale", ireversibile. De exemplu, in cadrul nefropatiei se trece de la faza de microalbuminurie (reversibila) la insuficienta renala(ireversibila).

Hiperglicemia cronică este responsabilă de dezvoltarea acestor complicații funcționale şi structurale prin intermediul a numeroase mecanisme fiziopatologice complexe. Hiperglicemia induce o vasodilatație cronică cu consecințe hemodinamice importante. Ea atrage, de asemenea, o hiperfuncție a căii poliol care antrenează

acumularea sorbitolului şi fructozei în celula nervoasă retiniană şi/sau glomerulara. Aceste molecule pot produce leziuni prin efect hiperosmolar sau prin agravarea deficitului de mioinozitol ca urmare a hiperglicemiei *per se*. Se ajunge la o diminuare a activităţii Na^+-K^+-ATP-azei cu consecinţa creşterii concentraţiei intracelulare de Na. Hiperglicemia provoacă de asemeni o glicare (glicozilare) nonenzimatica a proteinelor. După formarea unui complex reversibil (aldiemina) se formează o cetoamina (puţin reversibila), proteine glicate şi produşi avansaţi de glicozilare(ireversibili). Aceştia se acumulează intr-o serie de ţesuturi (cum a fi membranele bazale capilare) "chelând" alte proteine (de exemplu lipoproteine) şi diminuând activitatea oxidului nitric (NO). Prezenţa produşilor de glicozilare în interiorul ţesuturilor, stimulează producţia locală de citochine şi de factori de creştere. Rezultă un ansamblu de anomalii şi modificări de structură cu consecinţe fiziopatologice (de exemplu creşterea permeabilităţii). Hiperglicemia provoacă şi alte anomalii: acumularea de radicali liberi, diminuarea oxidului nitric, vasodilatator endotelial important, modificări electrostatice membranare şi/sau o stare cronică de hipercoagulabilitate şi hiperagregabilitate.

12.3. Neuropatia

Definiţie

Termenul de neuropatie diabetică acoperă o multitudine de tablouri clinice şi de simptome variate. Se distinge o neuropatie periferică şi o neuropatie autonomă a căror evoluţie este concomitentă.

Frecvenţă

Extrem de rar întâlnită în cursul primului an de dezvoltare a unui diabet de tip 1 neuropatia se regăseşte la majoritatea bolnavilor după 10-20 de ani de evoluţie. Ea este întâlnită în diabetul de tip 2 încă de la diagnostic, dacă diabetul a fost mult timp necunoscut.

Fiziopatologie

Neuropatia diabetică este caracterizată mofologic prin leziuni axonale ale fibrelor nervoase. Se observă prezenţa demielinizărilor segmentare cu plaje de regenerare. Etiopatogenia este multifactorială. Anomaliile ciclului poliol şi diminuarea nivelului de mioinozitol intracelular sunt explicaţiile cele mai acceptate. Această ipoteză este parţial

confirmată prin efectul terapeutic al inhibitorilor de aldozo-reductază, inhibitori implicați în calea poliol. Acumularea în nerv a radicalilor liberi toxici ca urmare a unei carențe de glutation, utilizat în ciclul poliol, ca și o hipoxie secundară ischemiei prin atingere microvasculară și/sau prin diminuarea NO endotelial sunt de asemenea mecanisme acceptate.

Aspecte clinice

Două studii sunt de necontestat în a sublinia importanța subiectului:

- studiul care a demonstrat fără dubiu prognosticul nefavorabil al neuropatiei autonome cardiovasculare;
- studiul care a stabilit că neuropatia periferică cu scăderea funcțiilor senzoriale este factorul principal al piciorului diabetic.

După Ward J.K. principalele sindroame neuropatice sunt:

1. neuropatia senzitivo-motorie cronică insidioasă (de departe forma cea mai comună);
2. neuropatia acută dureroasă (de obicei apare în relații cu control precar metabolic);
3. neuropatia motorie proximală;
4. neuropatia motorie difuză simetrică;
5. piciorul neuropatic insensibil;
6. neuropatia prin compresie;
7. neuropatia focală vasculară;

8 neuropatia indusă de tratament.

1. Neuropatia senzorială insidioasă cronică: forma clinică cea mai comună cu simptome care variază de la "iritație" la disconfort și durere. Simptomele tipice sunt furnicăturile, arsura, durerile "în ciorap" sau difuze, crampe musculare și hipersensibilitate cutanată, chiar și la lenjerie. Picioarele sunt predominant afectate, mai puțin mâinile, iar simptomele apar mai ales noaptea. Reflexele sunt obișnuit absente la membrele inferioare și pot apărea scăderi disparate de sensibilitate (mai ales scăderea senzației vibratorii) dar sunt afectate și fibrele groase proprioceptive (din coarnele posterioare - dând ataxie și Romberg pozitiv). Obișnuit se întâlnește un grad de atrofie

musculară şi scăderea forţei musculare. Muşchii mici ai mâinii şi mai ales ai picioarelor sunt grav afectaţi, ducând la prăbuşirea bolţii plantare şi degete "în ghiară". Şi muşchii proximali cum ar fi cvadripcepsul suferă o "diminuare". Este interesant că mulţi diabetici în vârstă, fără simptome senzoriale sau senzaţie de moliciune în picioare au la examenul obiectiv atrofii musculare care atestă durata îndelungată de evoluţie a bolii.

2. **Neuropatia acută dureroasă.** Este rară comparativ cu celelalte sindroame neuropate şi legată mai strâns de controlul rău metabolic. Are debut brusc, cu dureri severe în coapsă, dar mai ales în picior, distal cu importantă slăbiciune musculară şi atrofii, conducând la caşexia diabetică. Reflexele pot fi normale şi tulburările senzoriale puţin marcate. Evoluţia este favorabilă la îmbunătăţirea controlului prin insulinoterapie.

3. **Neuropatia motorie proximală.** Are multe similitudini cu neuropatia acută dureroasă. Se subliniază o extremă pierdere de masă musculară (amiotrofia lui Garland).

4. **Neuropatia motorie simetrică difuză.** Pacienţii sunt, în general, bătrâni cu diabet zaharat de tip 2 la care se prezumă şi o complicaţie vasculară. Ei se recunosc după slăbiciunea musculară generalizată şi severă, putând ţintui bolnavul în fotoliu. Se pot întâlni frecvent fasciculaţii musculare.

5. **Piciorul neuropat.** Este util să privim piciorul neuropat ca o entitate clinică, el fiind o formă avansată a modificărilor nervilor periferici şi autonomi cu şunturi arterio-venoase, calcificări vasculare şi distrucţii osoase. O entitate aparte o constituie piciorul neuropatic insensibil.

Diagnostic diferenţial între piciorul neuropat şi cel ischemic Tabel 29

Piciorul neuropat	**Piciorul ischemic (neuro-ischemic)**
Caracteristici	***Caracteristici***
Cald	Rece
Puls palpabil	absenţa pulsului
Vene destinse pe faţa dorsală a piciorului	Piele atrofiată
Piele roşie	Piciorul se albeşte la ridicare
Complicaţii	***Complicaţii***
Calozităţi	Claudicaţie
Ulceraţii nedureroase	Ulceraţii (pot fi dureroase)
Gangrene digitale	Gangrene digitale
Articulaţii Charcot	Durere în repaos
Edem neuropat	

Absența oricărui simptom nu certifică un picior sănătos. Examenul clinic arată un picior cald cu scăderea sensibilității termo-algezice și vibratorii cu modificarea (scăderea/abolirea) reflexului achilian, cu atrofii ale mușchilor mici ai piciorului.

Acest picior are cel mai mare risc de ulcerații dar aceastea nu sunt inevitabile ci potențial prevenibile prin diagnosticul precoce și educație. (Tabel 28)

6. **Neuropatiile de presiune.** Nervul și mai ales segmentele demielinizate sunt foarte sensibile la presiune și anoxie. Problema se pune, mai ales, pentru nervul peroneal la genunchi și nervul median la încheietura pumnului (sindromul de tunel carpian). Preponderența problemelor neuropatiei la picioare este direct proportională cu lungimea axonului. Altă cauză posibilă este presiunea asupra rădăcinilor nervoase la ieșirea din coloană (stabilirea dimensiunilor nervilor/foramină prin computer tomografie).

7. **Neuropatii focale vasculare.** S-au descris leziuni la aproape toți nervii periferici, iar dintre nervii cranieni, mai ales nervii III,VI și VII.

8. **Neuropatia indusă terapeutic.** Neuropatia dureroasă accentuată de îmbunătățirea controlului glicemic (mai ales de insulină) care este urmarea unor reacții adaptative ale fluidelor celulare, scăderea transportului axonal anterograd, chiar degenerarea axonală.

CLASIFICAREA NEUROPATIEI DIABETICE

Neuropatia se poate clasifica în 2 stadii sau clase: subclinic (clasa I) și clinic (clasa II) (tabel 30).

Neuropatia diabetică subclinică constă în evidențierea disfuncției nervilor periferici cum ar fi: încetinirea conducerii senzoriale și motorii, creșterea pragului percepțiilor senzoriale în absența semnelor și/sau simptomelor clinice de neuropatie.

Neuropatia diabetică clinică consistă în găsirea simptomelor și/sau a deficitelor clinice. Acestea pot fi difuze sau focale. Neuropatia diabetică difuză clinică se referă la polineuropatia senzorială și motorie simetrică, distală și neuropatia autonomă (prin afectarea virtuală a funcțiilor simpatice și/sau parasimpatice).

Tabel 30

Clasificarea şi stadializarea neuropatiei diabetice (ADA: Consensus San Antonio)

CLASA I - NEUROPATIA SUBCLINICĂ

A. Teste de electrodiagnostic anormale

1. viteza de conducere nervoasă scăzută
2. amplitudine scăzută a potenţialului de acţiune evocat muscular sau nervos

B. Testare cantitativă senzorială anormală:

1. vibratorie/tactilă;
2. termală cald/rece;
3. altele;

C. Teste ale funcţiei autonome anormale:

1. aritmie sinusală scăzută (rata variaţiei frecvenţei cardiace);
2. funcţie sudomotorie scăzută;
3. latenţă pupilară scăzută.

CLASA II - NEUROPATIA CLINICĂ:

A. Neuropatia difuză:

1. polineuropatie senzorială şi motorie simetrică distală;
   a. neuropatia primitivă a fibrelor mici;
   b. neuropatia primitivă a fibrelor mari;
   c. mixt;
2. neuropatia autonomă;
   a. funcţie pupilară anormală;
   b. disfuncţie sudomotorie;
   c. neuropatie autonomă genito-urinară:- disfuncţie vezicală
      - disfuncţie sexuală
   d. neuropatia autonomă gastrointestinală:
      - atonie gastrică
      - atonia vezicii biliare
      - diareea diabetică
      - hipoglicemia neconştientizată (neuropatia medularei adrenale)
   e. neuropatia autonomă cardiovasculară;
   f. hipoglicemia neconştientizată;

B. Neuropatia focală:

1. mononeuropatii;
2. mononeuropatia multiplex;
3. plexopatie;
4. radiculopatie;
5. neuropatia cranială

Dyck propune următoarea stadializare:

- stadiul «0» (fără neuropatie): nici un simptom şi mai puţin de 2 anomalii la teste (incluzînd funcţiile autonome);

- stadiul «I» (neuropatie asimptomatică): nici un simptom dar 2 sau mai multe anomalii la testarea funcţională;

- stadiul «II» (neuropatie simptomatică): simptome de grad mic şi 2 sau mai multe anomalii funcţionale:

- stadiul «III» (neuropatie invalidantă): simptome invalidante şi 2 sau mai multe anomalii funcţionale.

Pentru a stadializa neuropatia diabetică se foloseşte o baterie de teste clinice, electrofiziologice şi de testare a funcţiei senzoriale.

Nervii periferici conţin fibre autonome şi evaluarea totală a neuropatiei periferice diabetice conţine, de altfel, teste de funcţionare a nervilor autonomi periferici care se pot alătura celor centrale descrise a fi specifice pentru neuropatia autonomă.

Neuropatia vegetativă

Neuropatia autonomă prin afectarea simpaticului şi parasimpaticului se dezvoltă, de obicei, după neuropatia periferică; în cazuri rare, o poate preceda. Ea poate să rămână mult timp puţin simptomatică şi trebuie căutată sistematic. Ea se manifestă prin atingeri cardiovasculare, digestive, urogenitale, sudorale, pancreatice şi pupilare, care pot fi asociate între ele.

CONSECINŢELE DISFUNCŢIEI AUTONOME

1. Anomalii cardiovasculare. Denervarea simpatică a vaselor periferice duce la creşterea debitului cardiac în piele şi vase, la degenerarea mediei cu calcificări vasculare, creşterea rigidităţii arterelor, rezultând o reactivitate vasculară anormală la stimuli variaţi. Hipotensiunea arterială apare când neuropatia este avansată.

Hipotensiunea ortostatică se defineşte prin scăderea tensiunii arteriale cu ≥ 30 mm Hg la trecerea de la clino la ortostatism. Menţinerea TA în picioare depinde de impulsurile aferente de la baroreceptori şi eferenţe la vasele sanguine şi inimă. Un "pool" de circa 700 ml sânge este în circulaţia splahnică şi picioare şi scade cu circa

20% debitul cardiac în ortostatism, cu diminuarea vasoconstricției periferice și/sau creșterea insuficientă a reducerii debitului sanguin splahnic la ridicare. Hipotensiunea ortostatică dovedește o atingere a sistemului nervos simpatic. Ea poate să fie asimptomatică sau să se însoțească de simptome ca senzații de vertij, lipotimie până la sincopă. Este amplificată de anumite medicamente (antihipertensive, derivați de nitrați, antidepresive triciclice).

Există variații nictemerale ale TA care pot subestima hipotensiunea ortostatică dacă măsurarea ei este făcută imediat după trezire sau după amiază. O înregistrare tensională continuă pe 24 ore a pus în evidență un profil tensional patologic la pacienții cu neuropatie autonomă, valorile nocturne rămânând anormal de ridicate, fiind o cauză de dezvoltare a hipertorfiei ventriculare stângi.

Mortalitatea pacienților cu neuropatie autonomă este mai crescută la pacienții cu hipotensiune ortostatică.

Neuropatia cardiovasculară

Se dezvoltă o adevărată denervare cardiacă, atingând mai întâi parasimpaticul și apoi simpaticul. O tahicardie permanentă de repaus > de 90 bătăi/minut este mărturia unei atingeri a parasimpaticului, cât și a unui defect de accelerare a frecvenței cardiace, în particular, în timpul trecerii în ortostatism. Pacientul nu mai prezintă aritmie respiratorie fiziologică (testele Ewing - tabel 31).

Valori normale ale testelor funcției autonome — Tabel 31

Test		Normal	Anormal
Variația frecvenței cardiace la respirație profundă	(bătăi/min)	> 15	< 10
Frecvența cardiacă crescută la ridicare	(bătăi/min)	> 15	< 12
Presiunea arterială sistolică scade la 2 min de ortostatism	(mmHg)	< 10	> 30
Creșterea presiunii diastolice la strângerea pumnului	(mmHg)	> 16	< 10

O anestezie sau consumul de medicamente depresoare respiratorii pot provoca la diabeticii cu forme grave de neuropatie autonomă un stop circulator tranzitoriu. Decese survenite brutal au fost raportate la diabeticii având o disautonomie, fără dovada histologică a originii cardiace. Sindromul de denervare globală a cordului este extrem

de rar, ritmul cardiac rămâne remarcabil fix, insensibil la stimuli fiziologici sau medicamentoşi.

Debitul vascular şi piciorul neuropat

Denervarea vasculară periferică simpatică care duce la o vasodilatație periferică, creşterea debitului vascular în medie x 5 normalul este asimptomatică sau oliosimptomatică: picior cald cu puls săltăreț, distensie venoasă cu pO2 crescut cu shunt arterio-venos excesiv, edeme neuropate (capilarul nutritiv nu este afectat). Debitul osos creşte, ducând la osteopenia cu tendință la neuroosteopatia Charcot.

Răspunsul debitului sanguin la stimuli este anormal, în contrast cu o aşteptată vasodilatație, răspunsul la căldură al piciorului neuropat poate fi o vasoconstricție paradoxală (probabil prin scăderea controlului reflexului local de axon).

Instabilitatea vasomotorie se manifestă mai ales la nivelul membrelor inferioare. Atingerea simpaticului poate să reproducă consecințele unei simpatectomii lombare bilaterale. În mod normal, stimularea simpaticului (tuse, ridicare) provoacă o vasoconstricție periferică. Pacienții diabetici reacționează într-un mod foarte diferit la acest test. În neuropatia dureroasă reflexul este păstrat şi reducerea debitului sanguin este asociat cu o diminuare a durerii. Cei care prezintă o neuropatie senzitivă severă nu răspund la stimularea simpatică, în timp ce cei suferind de o neuropatie hipoalgică reacționează printr-o reducere paradoxală a debitului sanguin. Alterarea simpaticului poate fi pusă în evidență la nivelul microcirculației cutanate prin laser-Doppler. Invers, exagerarea tonusului simpatic este mai rară şi se traduce prin extremități reci şi palide. Temperatura cutanată este considerată ca o reflectare directă a debitului sanguin cutanat şi în consecință, luată ca index al activității simpatice vasomotorii.

Funcția respiratorie

Nu s-au pus în evidență tulburări respiratorii sau de saturare anormal de slabă în oxigen în timpul somnului la diabetici cu neuropatie autonomă severă, ceea ce arată că este puțin probabilă o astfel de cauză la originea morților neexplicabile. S-au remarcat opriri respiratorii după anestezie sau analgezice puternice, demonstrația imposibilității tusei în timpul inhalării de acid citric, diminuarea constricției bronhice ca răspuns la aer rece.

Cistopatia diabetică

Atingerea vezicală este precoce, dar cu manifestare clinică tardivă în stadiul de decompensare. Criteriile de diagnostic sunt existența unui reziduu vezical, apariția necesității de micțiune la un volum de urină> 500 ml, o capacitate vezicală anormală. Ea trebuie diferențiată de tulburările de micțiune secundare unei scleroze de col vezical, de sechelele de chirurgie ale bazinului sau de o vezică "neurogenă" iatrogenă (anticolinergice, antihistaminice, antidepresive). Ea este cu atât mai frecventă cu cât subiectul este mai vârstnic, are un diabet evolutiv de mult timp (> 10 ani) și cu cât există o neuropatie periferică; în acest caz, se constată semne de vezică neurogenă la 83% din pacienți. Clinic rămâne mult timp asimptomatică și trebuie căutată prin interogatoriu și debitmetrie urinară. La început se manifestă printr-o creștere a volumului vezical cu rărirea micțiunilor. După aceea apare o disurie cu golirea completă a vezicii și a rezidului vezical; în stadiu avansat, micțiunile se produc prin regurgitări și pot da naștere unei incontinențe. Complicațiile sunt infecția urinară cu risc de pielonefrită ascendentă sau retenția acută de urină cu ocazia unei infecții sau a unui traumatism. Rinichiul poate fi distrus în urma suprainfecțiilor și ale distrugerilor mecanice din cadrul cistopatiei.

Tulburări sexuale

Tulburările sexuale sunt frecvente la bărbatul diabetic și cuprind 50% din subiecți. Intervin mai mulți factori: dezechilibrul diabetului, o infecție, angiopatia cu atingerea arterelor ruşinoase, tabagismul, anumite medicamente prin efectele lor secundare. factori psihologici și mai ales neuropatie autonomă. In caz de organicitate sunt asociate tulburări sexuale și tulburări vezicale secundare neuropatiei autonome.

Ejacularea retrogradă

Este datorată unui defect de închidere a sfincterului intern al vezicii, inervat simpatic (plex sacrat) în momentul ejaculării. Sfincterul extern nu este atins, se găsește des o rărire a micțiunilor și/sau o disurie asociată. Pacientul poate neglija această tulburare: diagnosticul este uneori pus în timpul unui bilanț de sterilitate când se evidențiază spermaturia.

Impotenţa

Tulburare sexuală majoră a diabeticului, impotenţa poate fi psihogenă sau organică. Inregistrările erectometriei nocturne pot confirma caracterul funcţional al tulburării arătînd persistenţa erecţiilor.

O origine vasculară dă un caracter progresiv instalării impotenţei. Trebuie căutate sufluri vasculare, o arteriopatie asociată a membrelor inferioare, realizat un Doppler penian pentru a confirma această ipoteză. Altădată originea este înainte de toate neurologică. Impotenţa este atunci des precedată de o fază de ejaculare retrogradă. Se asociază şi tulburările sensibilităţii testiculare, ale reflexului bulbocavernos, alte manifestări de neuropatie periferică sau autonomă. Impotenţa organică nu este niciodată influenţată de echilibrul glicemic şi nu se însoţeşte de deficit androgenic. Nivelurile de testosteron şi de prolactină sunt normale. Studiile sunt insuficiente în ceea ce priveşte tulburările sexuale la femeia diabetică.

Funcţia pupilară

Pupila primeşte o importantă inervaţie simpatică şi parasimaptică şi studiul ei a fost ca o oglindă vizibilă a denervării; dimensiunilor pupilei, mai mari decât corespunzătoare vârstei, încetinirea cu care se dilată după constricţia la lumină şi diminuarea amplitudinii reflexului la lumină şi diminuarea amplitudinii reflexului la lumină (ex. hipusul este redus - mişcarea oscilatorie normală a pupilei) şi exagerarea răspunsului la acţiunea directă a agenţilor simpaticomimetici. Reflexul de convergenţă este conservat. Foarte rar se observă un sindrom Argyll-Robertson ce asociază mioza, abolirea reflexului fotomotor şi convergenţa normală. Măsurătorile de pupilă se pot face plecând de la o fotografie Polaroid sau cu ajutorul unui aparat Pupilscan tip 5.

Tulburările de sudoraţie

Atingerea postganglionară simpatică a glandelor sudoripare antrenează o reducere a sudoraţiei, ca o supresie (anhidroză) sau dimpotrivă, o exagerare.

Tulburarea cea mai imporantă este anhidroza care, clasic, interesează jumătatea inferioară a corpului. Ea se însoţeşte de tulburări de adaptare la cald şi la frig, de tulburări trofice (degerături). La picioare absenţa sudoraţiei duce la uscăciunea pielii, fisuri, infecţii. Mai rare sunt excesele de sudoraţie. Hipersudoraţia excesivă a feţei în

timpul meselor este atribută unor anomalii a fibrelor vagale ale simpaticului, regenerare nervoasă aberantă.

Sudorația "gustativă" este caracteristică dar rară, debut brusc, apare imediat ce începe să mestece (mai ales brânză), cuprinde fața, scalpul, gâtul și uneori pieptul (teritoriul ganglionar cervical superior). Răspunsul sudoral poate fi investigat prin tehnici sofisticate care măsoară funcția simpatică (pre- și postganglionar, funcția postganglionară prin reflex de axon sau prin testare directă a răspunsului postganglionar al glandelor sudorale. Crizele sudorale nocturne "ce udă patul" nu trebuie luate drept hipoglicemii. Au fost descrise și crize de hipersalivație. Tulburările termoreglatorii predispun la hipotermie în caz de răcire exterioară, chiar și de scurtă durată.

Alterările contrareglării glicemice

Simptomele ce anunță hipoglicemia se atenuează și pot chiar dispărea în caz de neuropatie vegetativă, de unde riscul de comă hipoglicemică cu instalare brutală. Reacția la hipoglicemie scade prin prăbușirea sistemului de contrareglare. Eliberarea de catecolamine și uneori de glucagon supusă unui control vagal, este defectuoasă și glicogenoliza este puțin stimulată.

Tulburări de motilitate digestiva în diabetul zaharat

Esofagul

Subiectiv se constată disfagie, disconfort retrosternal și arsuri. Aceste simptome sunt totuși rare în ciuda anomaliilor motorii detectate prin radiografie sau manometrie. Manometria este esențială coroborată cu studii electromiografice, radiologice și endoscopice.

Obiectiv tranzitul baritat poate arăta o dilatație medie, peristaltică terțiară, reducerea sau absența peristalticii primare și întârzierea golirii. Studii manometrice arată scăderea activității motorii faringoesofagiene și scăderea tonusului sfincterului esofagian inferior. Scintigrafia esofagiană poate fi indicator al dismotilității, corelată cu video-radiografie și evaluare manometrică. Anomaliile sfincterului esofagian inferior pot atrage reflux gastroesofagian și eventual ulcer și stricturi.

Stomacul

Una dintre cele mai frecvente complicaţii ale diabetului zaharat este gastropareza diabetică. Este dată în parte de neuropatia vagală, dar hiperglicemia şi dereglările hormonale pot contribui, de asemenea, la întârzierea golirii gastrice. Deşi o golire gastrică înceată poate fi observată scintigrafic şi la diabeticii asimptomatici, gastropareza semnificativă este relativ rară. O golire gastrică întârziată poate explica episoadele hipoglicemice şi controlul glicemic instabil chiar în absenţa semnelor clinice de gastroparează. Simptomul frecvent este plenitudinea postprandială (balonare, saţietate precoce) şi anorexia, rar greţuri şi vărsături. Vărsătura cu alimente nedigerate la cîteva ore după masă şi ocazional bezuari recurenţi complică tabloul clinic. Episoadele de vomă conduc la spitalizare prin deshidratare şi cetoacidoză. Mecanismul responsabil de natura intermitentă a simptomatologiei severe de gastroparează la aceşti pacienţi este necunoscut. Relaţia între simptome şi întârzierea golirii gastrice este puţin înţeles. Sunt şi pacienţi cu greţuri şi vărsături neexplicate şi care au o golire gastrică normală scintigrafic. Manometria gastroduodenală arată diminuarea contracţiilor antrale postprandiale şi absenţa activităţii complexelor motorii migratorii gastrice interdigestive. A fost descris şi pilorospasmul. O radiografie abdominală "pe gol" poate să o suspecteze, înfăţişând un stomac voluminos plin cu materii. Examenul baritat vizualizează un stomac voluminos cu stază à jeun şi întârziere la evacuarea bariului. încă vizibilă la 12 până la 24 ore după examen. Evacuarea gastrică poate fi studiată prin ultrasonografie.Endoscopia digestivă înaltă găseşte resturi alimentare după 12 ore de post nocturn şi un pilor beant, confirmînd absenţa obstrucţiei.

Scintigrafia după ingestia unei mese marcate de izotopi permite vizualizarea peristaltismului antral şi întârzierea evacuării gastrice. In timp ce lichidele sunt evacuate primele la subiectul normal, se observă la diabetic o pierdere a asocierii lichide-solide. Studiul electromiografic confirmă existenţa alterărilor mioelectrice ale stomacului. Complicaţia majoră este gastroplegia, în care denervarea gastrică completă provoacă o dilataţie acută a stomacului cu un tablou de ocluzie înaltă (vărsături, intoleranţă alimentară absolută). Clişeele fără pregătire arată un stomac enorm dilatat cu nivele lichidiene. Gastroplegia poate fi declanşată de un stress, o afecţiune intercurentă, o

intervenţie chirurgicală sau administrarea de atropină. Ea necesită o intervenţie de urgenţă cu aspiraţie gastrică şi alimentaţie parenterală.

La originea acestor tulburări motorii, se evocă o "autovagotomie"(alterarea nervului X), mai frecventă la diabeticul insulino-dependent de sex masculin cu diabet vechi. Tulburările de secreţie sunt frecvente la diabetic, mai ales hipoclorhidria. Gastrita atrofică este, de asemenea, mai frecventă, mai precoce şi mai intensă decât la subiectul normal de aceeaşi vârstă.

Intestinul

Manifestarile clinice ale dezordinilor motilităţii intestinale reflectă pierderea tipurilor normale de motilitate cum ar fi peristaltica, segmentarea şi MMC interdigestive. Din păcate relaţia dintre gradul de cuprindere al intestinului, tipul de dismotilitate şi simptomele specifice sunt greu de prezis.

Diareea şi constipaţia, complicaţii ale diabetului de tip I cu neuropatie autonomă pot fi intermitente sau coexistă alternînd zile sau săptămâni.

a) *Diareea.* Aproximativ 20% din diabetici suferă de diaree, dar poate alterna cu scaune normale sau cu constipaţie. Diareea diabeticului este tipic apoasă, fără sânge, dar se poate însoţi de tenesme. Nocturn ea se poate asocia cu incontinenţă fecală dar ziua acest simptom nu este obişnuit. Poate apărea steatoreea, deseori asociată cu scaune mai mari de 500 g/24 ore (suprainfectare bacteriană?).

Diareea motorie a diabeticului atinge mai ales bărbatul din al IV-lea deceniu de viaţă, la care diabetul insulino-dependent evoluează de mai mult de 10 ani. Este vorba de o diaree apoasă, cu 5 până la 20 scaune/zi, conţinînd resturi alimentare, cîteodată postprandiale sau cu predominanţă nocturnă. Ea este suficient de capricioasă de-a lungul timpului, nu produce durere, nici malabsorbţie sau alterare a stării generale. Se asociază cu o neuropatie periferică şi viscerală (cu o gastropareză în 60% din cazuri). Diareea diabeticului neavând elemente patognomonice este un diagnostic de eliminare, care a condus ades la realizarea unei endoscopii digestive înalte şi joase, cu clismă baritată pentru a exclude o neoplazie colică, un test cu roşu carmin confirmînd tranzitul scurtat (câteva ore) şi un tranzit al intestinului subţire, de obicei, accelerat. In 24% din cazuri. cel puţin acest examen obiectivează o încetinire a tranzitului intestinului subţire, bariul

ajungând la cec în timp ce mai este şi la nivelul pilorului. Poate fi normal sau să mai arate imagini de dilatație jejunală. Biopsia intestinului este normală. Dozajele biologice (electroliți, proteinemie, folați, colesterol, calciu) şi testele de absorbție (la D-xiloză) sunt normale.

Asocierea cu o boală celiacă este posibilă şi trebuie depistată. Pe plan anatomic se regăsesc leziuni ale ganglionilor simpatici pre- şi paravertebrali în timp ce plexurile nervoase din mucoasa intestinală sunt inconstant atinse. Patogeneza este neclară; s-au postulat anomalii în eliberarea bilei acide către intestin cu malabsorbție ileală şi exces de vărsare a sărurilor biliare în colon. Implicarea neuropatiei autonome prin cuprinderea şi a altor segmente: hipotensiune ortostatică, impotență, vezică neurologică. Modificări chirurgicale cum ar fi vagotomia tronculară sau simpatectomia pot reproduce diareea şi steatorea. Anomalii morfologice au fost identificate în plexurile nervoase din pereții intestinali şi din ganglioni. Studii recente sugerează scăderea inervației alfa-2-adrenergice a enterocitului. Tratamentul cu agoniști alfa-2-adrenergici(clonidina) dă rezultate, astfel tratamentul rămâne empiric.

b) *Constipația* diabeticului este cel puțin la fel de frecventă(20%) ca şi diareea dar mai puțin invalidantă. Poate apare megacolonul. Inainte de a afirma că constipația este datorată diabetului, trebuiesc excluse cu grijă cauzele secundare: hipotiroidia ca parte a unor dezordini autoimune, deshidratarea şi tulburările electrolitice secundare hiperglicemiei sau folosirii narcoticelor pentru o neuropatie periferică dureroasă. Neuropatia autonomă este presumată: studii mioelectrice arată o scădere a motilității colonice postprandiale. Răspunsul normal la neostigmină sau metoclopramidă arată că mușchiul neted este intact.

c) *Incontinența fecală* la diabetici, rară, este dată de diverse mecanisme. După Schiller, presiunea anală bazală menținută prin inervația sfincterului intern este scăzută ,în timp ce sfincterul anal extern este normal. După Wald, se raportează scăderea senzației rectale şi/sau scăderea activității fizice a sfincterului extern.

12.4. Retinopatia diabetică

Definiție

Retinopatia diabetică este o microangiopatie care atinge capilarele retiniene. Este complicația oculară cea mai gravă a diabetului şi una din primele cauze de cecitate.

Frecvență

Retinopatia este observată în cursul primilor ani de evoluție a diabetului numai în mod excepțional. De obicei după 5-10 ani de evoluție apar primele semne. Se estimează că după 25 de ani de evoluție a diabetului aproximativ 90% din pacienți au semne caracteristice ale acestei complicații. Un sfert dintre ei suferă de retinopatie proliferativă. Frecvența retinopatiei la diabeticii de tip 2 este mult inferioară celei observate în tipul 1, dar ea poate fi prezentă la momentul diagnosticului.

Fiziopatologie

Retinopatia este consecința hiperglicemiei cronice.

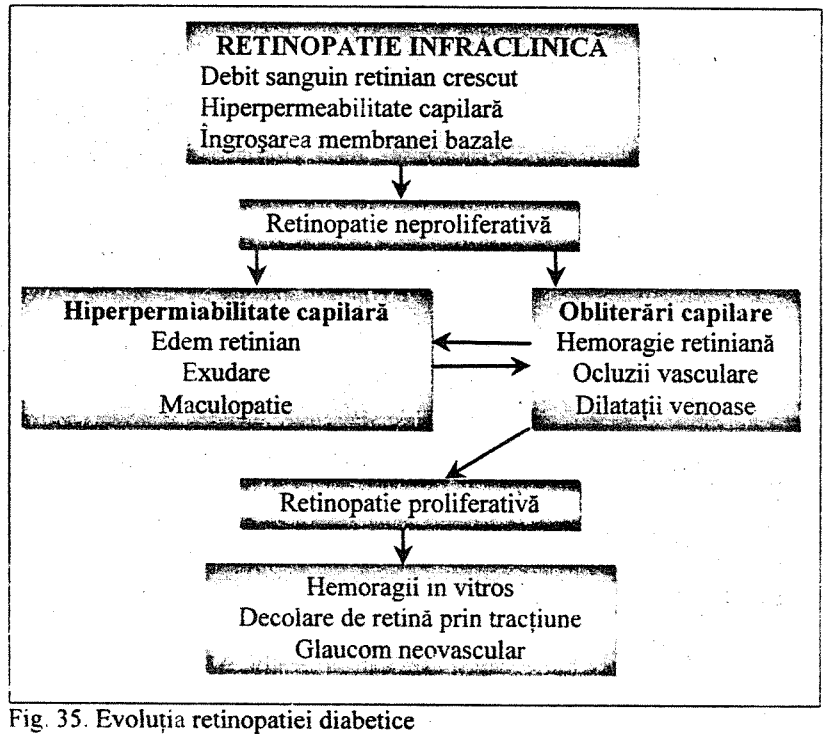


Fig. 35. Evoluția retinopatiei diabetice

Ea este explicată printr-o "fragilitate" capilară (secundară modificărilor membranei bazale şi diminuării pericitelor), dar şi printr-o mărire a debitului sanguin (urmare a vasodilatației). Aceste anomalii provoacă o hiperpermeabilitate vasculară. În

paralel apar microocluzii capilare care se complică cu hipoxie. Ele sunt favorizate de perturbări hemoreologice.

Elementele care condiționează dezvoltarea retinopatiei sunt durata diabetului și importanța glicemiei dar și hipertensiunea arterială și fumatul. Mediul hormonal de la pubertate sau din timpul sarcinii tinde să agraveze retinopatia. Riscul de dezvoltare a unei retinopatii proliferative se corelează cu echilibrul glicemic din anii care au precedat apariția leziunii. Factorii de creștere circulanți cum ar fi IGF-1 sau PDGF (Platelet Derived Growth Factor) și/sau produși locali cum ar fi VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și FGF (Fibroblast Growth Factor) contribuie la angiogeneză.

Aspecte clinice

Microanevrismele sunt primele semne clinice de retinopatie simplă identificabile la examenul fundului de ochi. Este vorba de ectazii parietale de mici dimensiuni (10-200u) localizați în zone de rezistență scăzută în periferia locurilor ischemice. Ele se însoțesc frecvent de hemoragii punctiforme. Evoluția retinopatiei se face spre forme exudative sau proliferative fiecare dintre ele putând în final să provoace pierderea vederii.

Clasificarea clinică a retinopatiei diabetice Tabel 32

Retinopatia neprofilativă (background retinopathy) fără edem macular
Edem macular-focal, difuz, ischemic
Edem macular clinic semnificativ
Retinopatie preproliferativă
Retinopatie proliferativă
Boala oculară avansată:
▫ Hemoragii in vitros
▫ Decolare de retină (tractional)
▫ Glaucom neovascular
▫ Distrucția maculei

În formele exudative, exudatele și edemele adesea formate din lipoproteine plasmatice se insinuează între celulele retiniene. Ele se regrupează adesea în inele circinate care reduc vederea dacă se localizează în regiunea maculară. Edemul maculei constituie prima cauză de cecitate la diabeticii de tip 2 . Alte forme agravante de retinopatie se caracterizează prin multiplicarea microocluziilor și o ischemie importantă. Retina reacționează la hipoxie printr-o formare anarhică de neovase adesea fragile care

proliferează spre corpul vitros. Ruptura lor şi hemoragia care urmează provoacă o scădere a vederii care devine definitivă dacă vitrosul devine cicatricial. Această fibroză se complică secundar cu decolare de retină sau cu glaucom neovascular. Retinopatia proliferativă este adesea precedată de un stadiu preproliferativ unde se observă numeroase anomalii microvasculare intraretiniene cum ar fi exudatele moi (cotton-wool spots) care evidenţează o suferinţă hipoxică acută a ţesutului nervos. Este vorba de ocluzii arteriolare acute precapilare cu necroză retiniană.

Tratament

Tratamentul preventiv

Tratamentul retinopatiei este de la început preventiv şi implică un control glicemic optim de la debutul bolii. Anual se examinează fundul de ochi al bolnavului, cu pupilă dilatată, de către un oftalmolog experimentat. Acesta va propune dacă este necesar o angiografie cu fluoresceină, care să permită depistarea leziunilor precoce (hiperpermeabilitate-ocluzii) şi analiza numărului şi topografiei microanevrismelor. Oprirea fumatului şi controlul presiunii arteriale sunt indispensabile. Este controversată prescrierea sistematică de antiagregante plachetare, antioxidanţi, vasodilatatoare capilare etc.

Tratament curativ

Echilibrul glicemic trebuie să fie strict. În cazul bătrânilor ca şi al pacienţilor cu retinopatii garve nu vom scădea prea rapid nivelul glicemiei nici chiar dacă acesta este mediocru pentru că există riscul paradoxal de agravare a leziunilor de obicei tranzitorii. Tratamentul curativ a retinopatiei constă în principal în fotocuagulare cu raze luminoase monocromatice emise de către un dispozitiv laser cu argon. Principalele indicaţii sunt microanevrismele exudative care afectează macula, edemul retinian difuz şi zonele de ischemie cu proliferare neovasculară. Efectul termic al laserului provoacă "o cauterizare" care permite reducerea edemului şi regresia neovaselor. Fotocuagularea panretiniană care distruge o mare parte din retină este acum părăsită. Scopul său era de a permite o redistribuţie a aportului sanguin cu ameliorarea oxigenării ţesutului rezidual şi diminuarea stimulilor ischemici.

Tratamentul retinopatiei diabetice Tabel 33

Medical:

- Controlul glicemiei.
- Controlul hipertensiunii.
- Tratamentul hiperlipidemiei.
- Excluderea fumatului.
- Controlul sarcinii.

Chirurgical:

- Fotocoagulare laser.
  a. focal: maculopatie;
  b. pan-retinal: retinopatie proliferativă.
- Crioterapia retinei.
- Vitrectomie
- Ablatia hipofizei.

Vitrectomia a cunoscut o dezvoltare considerabilă. Principalele sale indicații sunt retinopatia proliferativa gravă rezistentă la tratamentul cu laser sau care a depășit deja posibilitățile de laser terapie. Este vorba de hemoragii vitriene grave și decolare retiniană care cruță macula. In anii precedenți s-a folosit în mod excepțional pentru stabilizarea leziunilor hipofizectomia sau s-a încercat tratament cu Sandostatine. Studii publicate în ultimii ani că inhibitorii enzimei de conversie (lisinopril) încetinesc progresia retinopatiei.

Alte patologii oculare

Pacientul diabetic poate avea și alte leziuni oculare cum ar fi: edem tranzitoriu al cristalinului urmare a corecției hiperglicemiei cronice, cataracta urmarea acumulării de polioli, infecții, keratopatii, atingeri ale irisului (rubeoză prin neoformații vasculare) cît și neuropatii (pareză de oculomotori, neuropatie optică).

12.5. Nefropatia diabetică

Definiție

Nefropatia clinică definită printr-o proteinurie persistentă peste 500mg/24 ore (macroproteinurie) este o complicație foarte gravă a diabetului zaharat. Ea este precedată de o perioadă de nefropatie incipientă reversibilă caracterizată printr-o excreție suprafiziologică de albumină (microalbuminurie).

Frecvență

După 20 ani de evoluție a unui diabet de tip 1, 20-30% dintre pacienți dezvoltă o nefropatie clinică. Prevalența este comparabilă cu cea întâlnită în tipul 2. Nefropatia diabetică tinde să devină una din primele cauze de insuficiență renală terminală.

Fiziopatologie

Hiperglicemia este condiția necesară de dezvoltare a nefropatiei prin dezvoltarea anomaliilor hemodinamice şi metabolice. Factorii genetici, încă puțin cunoscuți, joacă fără îndoială un rol permisiv.

Anomalia fiziopatologică princeps a nefropatiei diabetice este creşterea debitului sanguin renal şi a presiunii capilare intraglomerulare secundare vasodilatației arteriolei aferente şi vasoconstricției arteriolei eferente a glomerulului. Această perturbare hemodinamică produce o microalbuminurie precoce. Urmează modificări de structură ale capilarului glomerular alterând permeabilitatea pentru proteine. Este vorba de o îngroşare a membranei bazale şi de o reducere a sarcinilor electrice negative (prin diminuarea nivelului heparan-sulfatului şi acidului sialic). Ulterior apare o creştere a diametrului porilor membranari care contribuie la transformarea microalbuminuriei în macroproteinurie.

Definirea microalbuminuriei Tabel 34

	Excreția de albumină urinară		Raportul albumină/creatinină urinară
	mg/24 ore	ug/min	mg/mg
normoalbuminuria[1]	< 30	< 20	< 0,02
microalbuminuria	30-300	20-200	0,02-0,20
macroalbuminuria	> 300	> 200	> 0,20

[1] la indivizii normali rata eliminărilor urinare de albumină este 10+3 mg/zi sau 7+2ug/min

În paralel cu aceste anomalii se dezvoltă progresiv o expansiune a mezangiului glomerular caracterizat printr-o hipertrofie a matricei extracelulare. Acestea închid mecanic capilarele încă permeabile şi explică termenul de glomerulosclerozăă descris de Kimmelstiel şi Wilson (noduli PAS pozitivi).

Aspecte clinice

Istoria naturală a nefropatiei demonstrează că microalbuminuria apare la jumătate din pacienții cu diabet de tip 1 la 15 ani de evoluție a diabetului. Se definește

microalbuminuria ca o excreţie urinară între 30-300 mg/24 ore (20-200 ug/min). Diagnosticul nefropatiei incipiente este pus atunci când la două determinări din trei efectuate pe parcursul a şase luni se găseşte microalbuminuria. In acest stadiu filtrarea glomerulară este normală şi presiunea arterială se situează la limita superioară a normalului. Ea va creşte proporţional cu creşterea excreţiei urinare. Aproape jumătate din diabeticii de tip 1 cu microalbuminurie vor evolua spre faza de macroproteinurie şi nefropatie diabetică clinică. Se observă un declin al filtrării glomerulare, creşterea presiunii arteriale şi prezenţa altor complicaţii ale diabetului practic în toate cazurile. După 5 sau 10 ani apare inexorabil insuficienţa renală terminală.

Cu alte cuvinte la diabetic de tip 1 prezenţa unei microalbuminurii este de la început un martor al leziunii renale precoce anunţînd riscul deterioarării ulterioare. Factori responsabili de evoluţia spre macroproteinurie sunt controlul glicemic precar, hipertensiunea arterială, tabagismul şi creşterea nivelului LDL colesterolului.

Interpretarea unei microalbuminurii diferă la diabeticul de tip 2. In acest caz ea indică în plus un risc de mortalitate cardiovasculară ridicat în raport cu un subiect având o excreţie normală.

Tratament

Dacă diagnosticul nefropatiei diabetice este în mod logic pus a priori la un pacient diabetic trebuie întotdeauna să excludem alte cauze de maladie renală mai ales în absenţa retinopatiei.

Tratament preventiv

Se bazează pe controlul glicemic şi tensional adecvat încă de la debutul diabetului. Se vor eradica infecţiile urinare şi se va evita utilizarea produselor de contrast susceptibile de a degrada funcţia renală.

Tratament curativ

Optimizarea glicemică este eficace în cursul primelor stadii a nefropatiei. Ea stabilizează sau reduce microalbuminuria şi în stadii mai avansate încetineşte creşterea macroproteinuriei. Optimizarea glicemică nu permite însă oprirea evoluţiei unei insuficienţe renale terminale.

CLASIFICAREA LEZIUNILOR GLOMERULARE RENALE IN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 (după Mogensen)

Stadiu		Cronologie	Modificări structurale sau lezionale	Filtrare glomerulară	Excreția de albumină		Presiunea arterială	Reversibilitatea la tratamentul strict cu insulină	Oprire sau reversibilitate la tratament hipotensor
					bazala	indusa de efort			
1	Hipertrofie-hiperfuncție acută renală	Prezentă la diagnosticul diabetului (reversibilă cu bun control)	Creşterea dimensiunilor renale şi glomerulare	Creşte cu 20-50%	Poate fi crescută dar reversibil	Crescută, dar reversibil	De obicei normal	Da	Fără HTA Tulburări microcirculatorii modificabile
2	Normoalbuminurie (UAE < 20ug/min)	Majoritatea pacienților normoalbuminurici în primii 5 ani	La biopsie renală îngroşarea MB	Creşte cu 20-40%	Normal prin definiție (15-20ug/min poate fi anormal)	Poate fi anormal după cîțiva ani	Normal (TA în populație creşte cu 1 mmHg/an)	Hiperfiltrare redusă	Fracția filtrată şi UAE poate fi redusă
3	Nefropatie diabetică incipientă UAE 20-200 ug/min	Tipică după 6-15 ani (la 35% din pacienți)	Ingroşarea BM şi expansiune mezangeală oprită la tratament antihipertensiv	Aproape de valori normale prezic declinul cu dezvoltarea proteinuriei	Crescut aprox. 20%pe an (de origine glomerulară)	Anormal agrava-rea UAE bazală în relație cu creşterea TA	Uşor crescut cca 3 mmHg/an (dacă este netratat)	Microalbuminurie stabilizată. RFG stabilă (dacă HbA1 este scăzută se încetinesc leziunile structurale)	Microalbuminuria redusă. Cădere previzibilă a RFG care se opreşte la tratamentul HTA
4	Proteinurie, nefropatie diabetică clinică	După 15-25 ani la aprox. 35% din pacienți	Anomalii severe	Declinul cu 10ml/min/an cu proteinurie	Proteinu-rie progresivă de origine glomeru-lară	Creşte severă a TA	Creştere a TA cu 5 mmHg/an dacă nu este tratat	Cădere importantă a RFG la rău control	Progresiv redusă pînă la 135/85 mmHg
5	Insuficiență renală terminală	Evoluție finală după 25-30 ani	Închiderea capilarelor glomerulare	< 10ml/min	Adesea scade	Nu s-au studiat	Ridicată dacă nu este tratată	Nu	Nu

MB-membrană bazală, UAE -excreție urinară de albumină, RFG - rata filtrării glomerulare

Tabel 35

Tratamentul hipertensiunii arteriale

Indiferent de mecanismul etiologic hipertensiunea arterială la diabetic trebuie tratată. Antihipertensivele în general diminuă la pacientul diabetic micro şi macroproteinuria şi încetinesc degradarea funcţională renală. Pe baza a numeroase studii se recomandă menţinerea cifrei tensionale în jur de 130/85 mmHg.

Acest efect este obţinut cu majoritatea hipotensoarelor. În diabetul de tip 1 şi după unii autori şi în tipul 2 inhibitorii enzimei de conversie sunt prima alegere. In afara efectului hipotensor "sistemic" ei acţionează specific asupra hemodinamicii renale având ca finalitate reducerea presiunii intraglomerulare. Se poate spune că reducerea proteinuriei este mai importantă la inhibitorii enzimei de conversie decât la alte medicamente pentru acelaşi efect hipotensor.

Regimul hipoproteic

Restricţia proteică (0,6 g/kg/zi) reduce albuminuria şi proteinuria, întîrzie degradarea funcţiei renale şi modifică hemodinamica renală.

În caz de insuficienţă renală terminală hemodializa este începută la un clearence de creatinină de 10 ml/min. Supravieţuirea diabeticilor la dializă rămâne mai redusă decât a non-diabeticilor. Ea se loveşte de unele dificultăţi cum ar accesul vascular, hipotensiunea ortostatică şi/sau echilibrul precar al diabetului. O alternativă tot mai folosită este dializa peritoneală continuă ambulatorie.Transplantul renal rămâne un tratament adesea ales ca şi transplantul rinichi-pancreas la indicaţiile specialiştilor.

12.6. Macroangiopatia diabetică

Definiție și frecvență

Principalele forme clinice de macroangiopatie (ateromatoza) sunt atingerea coronariană, accidentele vasculare cerebrale și arterita membrelor inferioare. Macroangiopatia este complicația cea mai frecventă a diabetului zaharat. Global diabeticii raportați la subiecții indemni prezintă de 2-4 ori mai frecvent manifestări, mortale sau nu, de ateromatoză coronariană și cerebrală. Boala coronariană este prima cauză de mortalitate a diabetului de tip 2. Arteriopatia membrelor inferioare este de asemenea de 10-20 ori mai frecventă la diabetici decât la nediabetici.

Macroangiopatia diabetică apare precoce (fig. 36) prezintă câteva particularități raportat la persoanele nediabetice: survine la persoane mai tinere, femeile sunt atinse de boală ca și bărbații, este de obicei mai severă și mai extinsă, chiar dacă aspectul anatomo-patologic este comparabil cu al nediabeticului.

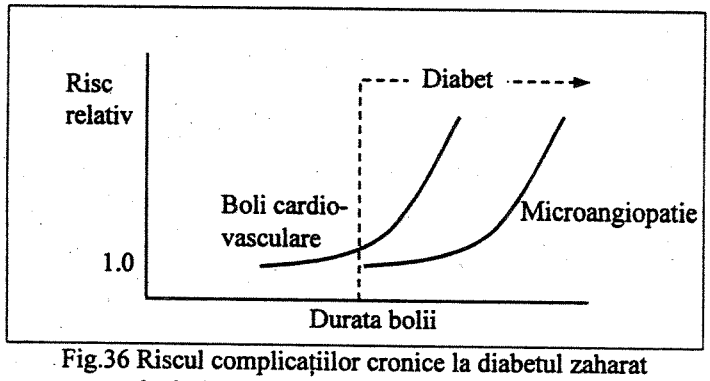


Fig.36 Riscul complicațiilor cronice la diabetul zaharat de tip 2 este strâns legat de controlul metabolic

Microalbuminuria care este un marker al suferinței endoteliale difuze este un indicator important al riscului cardiovascular la diabeticul de tip 2 (comparativ cu hiperhomocisteinemia).

Patofiziologie

Factori de risc proprii ale diabeticului

Există factori de risc de macroangiopatie legați direct de diabetul zaharat. Rolul etiopatogenic al hiperglicemiei cronice *per se* este menționat de numeroși autori în

debutul şi dezvoltarea aterosclerozei prin disfuncţia peretelui arterial, anomalii lipidice şi tulburări de coagulare. Sunt implicate două mecanisme: stress-ul oxidativ şi glicozilarea nonenzimatică. Disfuncţia endotelială precoce este indicată de valorile plasmatice crescute ale endotelinei 1 şi ale factorului von Willebrand. Hiperglicemia induce lezarea endoteliului prin activarea protein-kinazei mitogen activate, protein-kinazei C, factorilor de transcripţie NF-kB şi nivelele crescute ale proteinelor proadeziune. Tonusul peretelui arterial este orientat spre vasoconstricţie prin hiperglicemie ceea ce este asociat cu proliferarea celulelor musculare netede şi îngroşarea intimei vaselor.

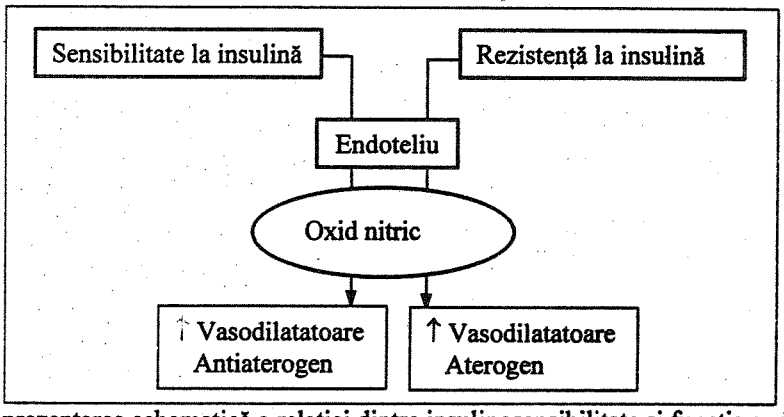


Fig.37 Reprezentarea schematică a relaţiei dintre insulinosensibilitate şi funcţia endotelială

Factori de risc general

a) Lipidele

Dislipidemia diabetului de tip 1 cronic dezechilibrat se caracterizează printr-o creştere a nivelului trigliceridelor şi a VLDL-ului, accesoriu prin valori crescute ale colesterolului şi LDL-ului şi scăderea HDL-ului. În schimb profilul lipidic al unui diabetic de tip 1 bine echilibrat este normal.

Dislipidemia diabeticului de tip 2 rău echilibrat şi în particular a persoanei cu sindrom X se caracterizează printr-o creştere a trigliceridelor şi a VLDL-ului ca şi o diminuare a HDL-ului. In mai mică măsură nivelul colesterolului şi LDL-ului (principalele constituente a particulelor mici şi dense LDL III foarte aterogen) poate fi crescută.

Această dislipidemie este urmarea unei sinteze hepatice crescute de lipoproteine şi a unei activităţi reduse a lipoproteinlipazei.

Lipoproteina (a) marker a ateromatozei este crescută la o serie de diabetici de tip 1 şi 2.

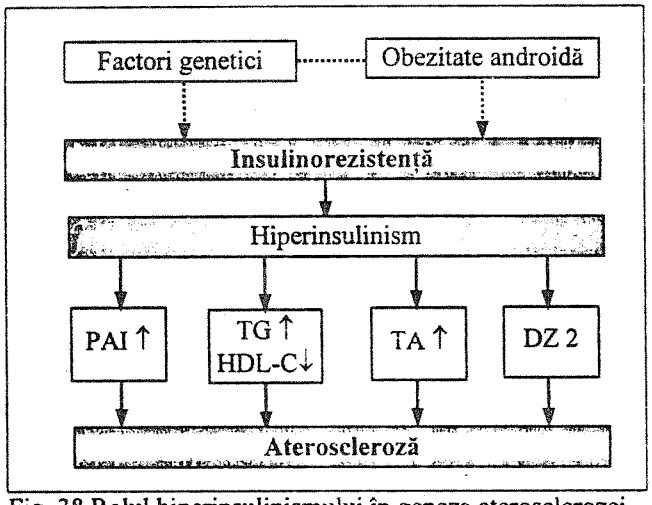


Fig. 38 Rolul hiperinsulinismului în geneza aterosclerozei

b) Coagularea

Există în diabetul rău echilibrat o stare de hipercoagulabilitate indusă de o hiperactivitate plachetară, o hipervâscozitate plasmatică şi o creştere a unor factori de coagulare cum ar fi fibrinogenul. Se poate observa o alterare a fibrinolizei dată de o creştere a inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI) care atrage eşecul activităţii fibrinolitice a plasminogenului. Nivelurile PAI sunt corelate cu cele ale insulinei.

c) Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea de două ori mai frecventă la diabetic decît la populaţia generală este responsabilă de morbiditatea şi mortalitatea crescută. In diabetul de tip 1 ea apare de obicei după 10 ani de evoluţie şi este legat de nefropatie. In diabetul de tip 2 hipertensiunea este adesea prezentă la momentul diagnosticului avînd o etiologie multifactorială. Ea intră adesea în cadrul unui sindrom X. Hiperinsulinismul poate

contribui la apariția sa prin activarea sistemului simpatic, retenție renală de sodiu, obezitate și nefroangioscleroză.

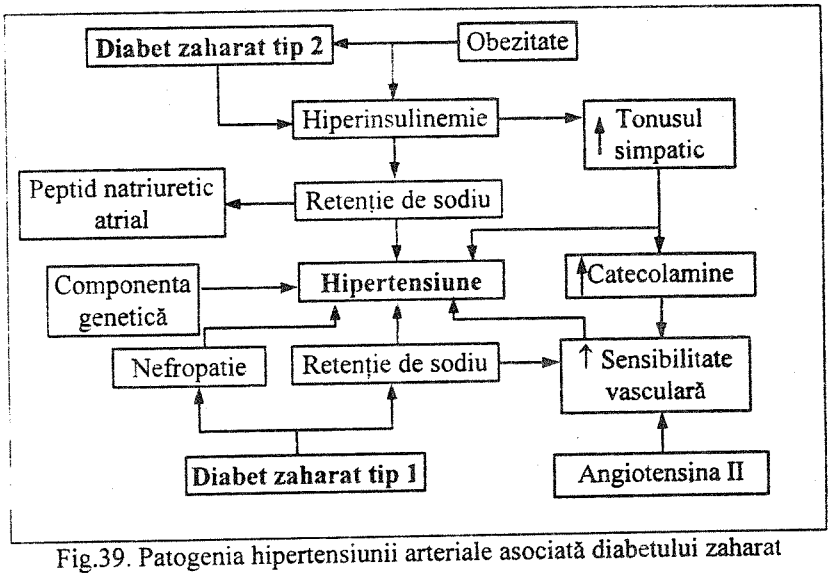


Fig.39. Patogenia hipertensiunii arteriale asociată diabetului zaharat

d) Alți factori

Alți factori de risc clasici sunt obezitatea, sedentarismul, fumatul dar sunt comparabili la diabetic și populația nediabetică.

Aspecte clinice

La nivel cardiac

Boala coronariană

Câteva particularități individualizează insuficiența coronariană la pacientul diabetic față de non-diabetic:

- simptomele (angor, infarct) sunt adesea atipice sau absente în relație cu neuropatia autonomă
- prognosticul este mai sumbru probabil în relație cu extinderea mai mare a leziunilor și asocierea cu neuropatia și cardiomiopatia diabetică

Cardiomiopatia diabetică

Este vorba de o atingere miocardică microangiopatică independentă de macroangiopatie. La un pacient asimptomatic ea poate fi diagnosticată prin ecografie

care demonstrează disfuncția ventriculară stîngă inițial diastolică. Cardiomiopatia diabetică evoluează clinic progresiv spre insuficiență cardiacă.

La nivelul altor teritorii arteriale

Clinica accidentelor cerebrale vasculare este comparabilă la diabetic şi nediabetic.

Arterita membrelor inferioare de origine diabetică se caracterizează prin cîteva particularități. Leziunile întinse sunt de obicei distale predominînd la arterele de calibru mediu. Radiografia fără substanță de contrast arată plăcile ateromatoase ca şi calcificări lineare în media arterelor musculare (mediocalcoza Monckeberg). Ea este expresia unei îngroşări a intimei şi degenerescenței hialine a mediei. Scleroza Monckeberg care pare a fi urmarea unei atingeri simpatice diminuă complianța arterială şi contribuie astfel la insuficiența vasculară.

Tratament

Tratamentul preventiv al macroangiopatiei diabetice cuprinde lupta contra ansamblului factorilor de risc ateromatoşi. Tratamentul obezității, oprirea totală a consumului de tutun şi practica activității fizice sunt primordiale. Tratamentul dislipidemiei şi hipertensiunii arteriale trebuie să fie riguros.

Nu trebuie să neglijăm tratamentul hiperglicemiei a cărui rol patogenic este demonstrat a fi important.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alberti K.G.M.M., Zimmet P, DeFronzo R.A. *International textbook of Diabetes Mellitus*, second Edition John Wiley&Sons 1997.
2. Alberti K.G.M.M., *The clinical implications of Impaired Glucose Tolerance.* Diabet Med 1996; 13: 927-37.
3. American Diabetes Association. Clinical education Series:
   - *Guide to Medical Nutrition Therapy for Diabetes*
   - *The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise*
   - *Intensive Diabetes Management*
   - *Medical Management of Pregnancy Complicated by diabetes*
   - *Medical Management of Type 1 Diabetes*
   - *Medical Management of Type 2 Diabetes*
   - *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*
4. American Diabetes Association. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Diabetes Care 1997; 20: 1183-98.
5. Amiel SA and Gale E., *Physiological responses to hypoglycemia couterregulation and cognitive function.* Diabetes Care. 1993; 19: (suppl 3) 47-55.
6. Apfelbaum M, Forrat C, Nillus P., *Dietetique et nutrition*, Masson 1997.
7. Atkinson MA, Maclaren NK., *The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med 1994; 331: 1428-36.
8. Berger M., *To bridge science and patient care in diabetes.* Diabetologia. 1996; 39:749-757.
9. Bolli GB, Perriello G, Carmine G, et al., *Nocturnal blood glucose control in type I diabetes mellitus.* Diabetes Care. 1993; 19 (suppl 3):71-89.
10. Boulton AMJ., *Guidelines on the out-patient. Management of Diabetic Neuropathy.* Diabetic Med 1999, p.508-514.
11. Buysschaert M. *Diabetologie clinique.* De Boeck&Larcier 1998.
12. Campbell PJ, Carlson MG. *Impact of obesity on insulin action in NIDDM.* Diabetes 1993; 42: 405-10.
13. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L., *Oxidative stress and vascular trombosis in diabetes mellitus.* Diabetologia 1994; 37, 207.
14. Cheța D., *Preventing Diabetes*, John Wiley&Sons 1999.
15. DCCT Research Group. *Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial.* Diabetes 1997; 46: 271-86.
16. DCCT Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
17. DeFronzo R, Ferrannini GE., *Insulin resistance. A multifacet syndrom responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atheroslerotic cardiovascular disease.* Diabetes Care 1991, 14: 173-194.
18. DeFronzo RA, Matsuda M, Barrett EJ., *Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy.* Diabetes Rev 1994; 2:209-38.
19. DeFronzo RA., *Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations.* Diabetes Rev 1995; 3: 510-64.
20. Denke M, Wilson JD., *Nutrition,* în Harrison's Principles of Medicine 14th. Ed. 1998, p.445-489.

21. Dumitrescu C., *Bazele practicii alimentaţiei dietetice profilactice şi curative*. Ed. Med. 1987.
22. Dyck PJ and O'Brien PC., *Meaningful degrees of prevention or improvement of nerve conduction in controlled clinical trials of diabetic neuropathy*. Diabetes Care. 1989; 12:649-652.
23. Eastman RC, Cowie CC and Harris MI., *Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk*. Diabetes Care. 1997; 20:127-128.
24. Ellenberg&Rifkin's., *Diabetes Mellitus*, fifth edition, Appleton&Lange 1997.
25. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ et al. *Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosis diabetes: diagnostic criteria and performance revisited*. Diabetes Care 1997; 20: 785-91.
26. European Arterial Risk Policy Group on behalf of the International Diabetes Federation (European Region). *A strategy for arterial risk assessment and management in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes*. Diabet Med 1997; 14: 611-21.
27. Ewing DJ, Martyer CN, Young RJ, Clarke BF., *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes*. Diabetes Care 1985; 8: 491-8.
28. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al., *A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy*. Diabetes Care. 1994; 17:1281-1289.
29. Graur M., *Urgenţe în diabetul zaharat*, în Urgenţe pentru medicul de familie. Ed. Symposion, 1995.
30. Greene DA, Sima AAF, Stevens MJ, et al., *Complications: Neuropathy, pathogenetic considerations*. Diabetes care. 1992; 15:1902-1925.
31. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM, and the Italian Pancreatic Cancer Study Group. *Diabetes and the risk of pancreatic cancer*. N Engl J Med 1994; 331: 81-84.
32. Hâncu N, Căpâlneanu R., *Factorii de risc cardio-vascular*. Ed. Diabman 1995.
33. Hâncu N, Vereşiu I.A., *Diabetul zaharat, nutriţia; bolile metabolice*. Ed. Naţional 1999.
34. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. *Comparison of diabetes diagnostic categories in the US population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria*. Diabetes Care 1997; 20: 1859-62.
35. Home PhD. *Insulin Therapy*, The Diabetes Annual/11, Elsevier Science 1998, p.213-230.
36. Horowitz M and Fraser R., *Disordered gastric motor function in diabetes mellitus*. Diabetologia 37: 543-551, 1994.
37. Ionescu Tîrgovişte C., *Diabetologie modernă*. Ed. Tehnică 1997.
38. Johns DR., *Mitochondrial DNA and disease*. N Engl J Med 1995; 333: 638-44.
39. Klein R., *Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes*. Diabetes Care 1995; 18: 258-68.
40. Kuzuya T, Matsuda A., *Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency*. Diabetes Care 1997; 20: 219-20.
41. Mincu I ş.a., *Bolile de nutriţie şi metabolism*, în Tratat de medicină internă., sub red. R.Păun, 1996, Bucureşti, vol 3.
42. Mincu I, Mogoş VT., *Bazele practice ale nutriţiei omului bolnav*, Bucureşti 1997.
43. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving H-H, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC., *Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria*. Lancet 1995; 346: 1080-84.

44. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH., *The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analisys.* Ann Intern Med 1996; 124: 627-32.
45. Pezzarosa A, Taddei F, Cimicchi MC, Rossini E, Contini S, Bonoro E, Gnudi A, Uggeri E., *Perioperative management of diabetic subjects: subcutaneous versus intravenous insulin administration during glucose-potassium infusion.* Diabetes Care 1988; 11: 52-58.
46. Pickup John and Williams Gareth., *Textbook of Diabetes.* Blackwell Scientific Publications 1991.
47. Pirart J., *Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973.* Diabetes Care 1978; 1: 168-88, 252-63.
48. Prună S, Ionescu-Tîrgovişte C, Mincu I., *A comparative study between a new PC-based infrared photoplethysmography and a laser Doppler flowmetry (Abs.).* 3rd Annual Meeting, European Association for the Study of the Diabetes, Viena, Austria, Diabetologia 1996; 39 (suppl.1): A216.
49. Reaven G., *Pathophysiology of insulin resistance in human disease.* Physiol. Rev. 1995, 75: 473-486.
50. Reaven GM., *Role of insulin resistance in human disease.* Diabetes 1988; 37: 1595-607.
51. Ross R., *Atherosclerosis - an inflammatory disease.* N Engl J Med 1999, p.115-126.
52. Russel Robert M., *Nutritional Assesement* în Cecil Textbook od Medicine. Ed. Saunders 1992, p.1151-1155.
53. Serban V. *Progrese în Diabetologie.* Editura de Vest, Timişoara, 1996.
54. Sima AAF, Ward JD., *Nervous Systems Abnormalities in Diabetes.* Diabetes/Metabolism 1995; 11, 3, 227-259.
55. Skyler JS, Marks JB., *Immune intervention in type 1 diabetes mellitus.* Diabetes Rev 1993; 1: 15-42.
56. Stanciu C., *Esofagul în Tratat de medicină internă*, sub redacţia R.Păun, Ed.Medicală, Bucureşti, 1984, pp.89-138.
57. Surwit RW, Schneider MS, Feinglos MN., *Stress and diabetes.* Diabetes Care 1992; 15: 141-42.
58. Şerban V., *Progrese în diabetologie.* Ed. De vest 1991.
59. Tesfaye S, Malic R, Ward J., *Vascular factors in diabetic neuropathy.* Diabetologia 1994; 37, 847-854.
60. Vereşiu A, Hâncu N, Iancu S, Roman G., *Strategia screeningului pentru depistarea precoce a riscului pentru picior diabetic.* Acta Diabetologica Română 1994; 21, 238-241.
61. Watkins PJ., *Facial sweating after food: a new sign of diabetic autonomic neuropathy.* BMJ 1: 583-587,1996.
62. WHO Tehnical Raport Series:
- *Prevention of Diabetes Mellitus 1994.*
- *Definition, Diagnosis and Complication of Diabetes Mellitus and its Complications 1999*
63. Zimmet P, Lefebvre P. the global NIDDM epidemic. *Treating the disease and ignoring the symptom.* Diabetologia 1996, 39: 1247-1248.
64. Zimmet PZ., *The pathogenesis and prevention of diabetes in adults.* Diabetes Care 1995; 18, 1050-64